

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

No.

372

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PRÉSENTÉE PAR

Victor WILLNER

Né le 24 Mars 1908, à L.WOW (Pologne)

Contribution à l'étude
histo-chimique et pathogénique
des Artérites chez les Diabétiques
atteints de gangrène
des membres inférieurs

Président : M. RATHERY, Professeur.

PARIS
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N° _____

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PRÉSENTÉE PAR

Victor WILLNER

Né le 24 Mars 1908, à L.WOW (Pologne)

Contribution à l'étude
histo-chimique et pathogénique
des Artérites chez les Diabétiques
atteints de gangrène
des membres inférieurs

Président : M. RATHERY, Professeur.

PARIS
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1935

I. — Professeurs

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRE
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale.....	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale.....	CHIEVASSU.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	N...
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-
	LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maur. VILLARET
	LOEPER.
Clinique médicale.....	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBOULLET
Clinique des maladies des enfants.....	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale.....	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements.....	COUVELAIRE
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	PROUST.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL
Clinique propédeutique.....	SERGEANT.
Clinique de la Tuberculose.....	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
	HOVELACQUE
Professeurs sans chaire.....	MOCQUOT
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — Agrégés en exercice

MM.		MM.	
BENARD Henri	Pathologie médicale.	GAYET	Physiologie.
BERNARD Et...	Pathologie médicale.	GIROUD	Histologie.
BOULIN	Pathologie médicale.	HAGUENAU ...	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.	HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie
CATHALA	Pathologie médicale	HAZARD	Pharmacologie
CHEVALLIER ..	Pathologie médicale.	HUGUENIN	Anatomie pathologique
DOGNON	Physique.	JOANNON	Hygiène.
FEY	Urologie.	LABBE Henri...	Chimie biologique.
GALLIARD	Parasitologie	LACOMME	Obstétrique.
GASTINEL	Bactériologie	LANTUEJOL ..	Obstétrique
DE GAUDART ..	Pathologie chirurgicale	LAROCHE Guy.	Pathologie médicale
D'ALLAINES.			

MM.	
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY (M ^{re} J.)..	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI.	Neurologie et Psychiatrie
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET .	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique
PETIT-	
DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.

MM.	
PIEDELIEVRE .	Médecine légale
PORTES	Obstétrique.
RICHET	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale

III — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-	
BERT.....	Physiologie.

MM.	
LEROUX	Anatomie pathologique
NEVEU-	
LEMAIRE....	Parasitologie.
ZIMMERN	Physique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.	
ABRAMI	} Clinique médicale.
ALAJOUANINE	
AUBERTIN . .	
BRULE	
CHABROL	
CHIRAY	
DONZELOT	
DUVOIR	
HARVIER	
LIAN	
VALLERY-RADOT	
(Pasteur).	
SEZARY	

MM.	
BASSET	} Clinique chirurgicale
BROcq	
CADENAT	
GATELLIER ...	
HEITZ-BOYER .	
MOURE	
QUENU	
SCHWARTZ	
VELTER	} Clinique obstétricale
EGALLE	
GUENIOT	
LE LORIER.....	
LEVY-SOLAL ..	
METZGER	

V. — Chargés de cours

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON PÈRE ET MA MÈRE

Je leur dédie ma thèse.

Qu'ils trouvent ici l'expression de
mon amour filial et de ma reconnaissance infinie.

A MON FRÈRE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR RATHERY

Professeur de Clinique Thérapeutique médicale

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de la Pitié

Nous lui témoignons toute notre gratitude pour le grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre vive reconnaissance et notre profonde affection.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DOUBROW

Chef de Laboratoire à la Pitié

Il nous a inspiré le sujet de notre thèse.

Il nous a constamment guidé dans nos recherches. Nous lui sommes infiniment reconnaissant de la sympathie qu'il nous a toujours témoignée.

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR ACHARD

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ABRAMI

MONSIEUR LE PROFESSEUR NOBECOURT

MONSIEUR LE PROFESSEUR DUVAL

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT

MONSIEUR LE PROFESSEUR BRINDEAU

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR MARION

MONSIEUR LE DOCTEUR RAMON

MONSIEUR LE DOCTEUR BAUMGARTNER

Contribution à l'étude histo-chimique et pathogénique des artérites chez les diabétiques atteints de gangrène des membres inférieurs

INTRODUCTION

L'artérite et la gangrène comptent, aujourd'hui, parmi les complications les plus graves et les plus fréquentes, chez les diabétiques.

Si l'insuline a amélioré le pronostic vital des diabétiques, et en écartant le danger de la mort par la moins grande fréquence du coma, a permis à la plupart de ces malades d'atteindre un âge avancé, elle permet en même temps d'assister au développement de complications graves, qui sont dues, surtout, à l'âge même du diabétique, c'est-à-dire l'artérite et la gangrène par artérite, ainsi que la tuberculose.

Nous nous sommes attaché, dans cette étude, à mettre en valeur l'aspect microscopique des lésions des tuniques vasculaires que nous avons eu l'occasion d'observer à propos de 7 malades, soignés dernièrement pour les accidents gangréneux des membres inférieurs, dans le service de notre Maître, M. le Professeur RATHERY, à la Pitié.

En utilisant plusieurs techniques histo-chimiques préconisées par différents auteurs, et en comparant les résultats obtenus, nous nous sommes efforcé de préciser la nature chimique des corps infiltrants des tuniques vasculaires des artères lésées. Nous

avons ainsi constaté la prédominance, dans l'intima, de dépôts d'acides gras libres saturés et des corps gras neutres sur les dépôts de cholestérine, ces derniers étant considérés, jusqu'à aujourd'hui, pour la plupart des auteurs, comme prépondérants.

Nous nous sommes cru autorisé, en nous basant sur les constatations des modifications histo-chimiques des tuniques vasculaires observées, et en les comparant avec certaines données de chimie biologique, d'émettre quelques idées personnelles sur la pathogénèse même de ces lésions vasculaires.

Une considération prophylactique s'est dégagée de cette étude pathogénique : nous n'avons pas omis de l'exposer dans ce travail.

Nous voulons exprimer ici toute notre reconnaissance et respectueux attachement à notre Maître, M. le Professeur RATHERY, pour l'extrême bienveillance qu'il a eue pour nous pendant notre séjour dans son service où nous avons pu poursuivre nos recherches et profiter de son enseignement clinique.

Nous devons à notre Maître et ami, M. le Docteur DOUBROW, chef de Laboratoire du service de M. le Professeur RATHERY, une gratitude profonde et affectueuse pour le temps précieux qu'il a bien voulu nous consacrer, en nous guidant par ses savants conseils et en nous initiant à la technique des préparations histologiques et leur interprétation.

Nous sommes profondément reconnaissant à M. DE TRAVERSE, chef de laboratoire du service de M. RATHERY, qui a bien voulu nous confier les résultats de ses recherches personnelles sur la lipéimie et la cholestérinémie chez les diabétiques et en dehors du diabète. Nous remercions Mme DE BOTTON, Mlles PATIN et BICHOT, pour les différents travaux de laboratoire qu'elles ont bien voulu effectuer pour nous.

HISTORIQUE

CHAPITRE PREMIER

Aperçu historique des études cliniques, anatomopathologiques et pathogéniques, concernant les artérites chez les diabétiques atteints de gangrène des membres inférieurs.

Les premiers travaux qui incriminent les lésions vasculaires dans la production des gangrènes diabétiques datent de la moitié du siècle dernier. C'est MARCHAL DE CALVI qui, en 1852, publie à l'Académie de Médecine de Paris, une étude concernant cette question. Il attire, pour la première fois, l'attention sur les rapports possibles de la gangrène avec la glycosurie. Il pense que la présence du sucre dans le sang crée une diathèse inflammatoire de la membrane interne des vaisseaux, mais il n'insiste pas sur les détails des lésions vasculaires.

Des observations cliniques de nombreux auteurs suivent cette publication. MUSSET incrimine l'artériosclérose comme cause de la gangrène et rend le diabète responsable de la plupart des gangrènes des membres inférieurs. DEMARQUEY, ensuite, différencie la gangrène sénile des gangrènes diabétiques. LEDEVZ se range à l'opinion de DEMARQUEY, en disant que,

dans la gangrène glycémique, il y a défaut d'oblitération complète des artères principales du membre et ce défaut suffit, à lui seul, pour la distinguer de la gangrène sénile. Cette constatation de défaut d'oblitération complète sera confirmée, au début de notre siècle, dans les observations de RECLUS et LÉPINE, aussi bien que dans une étude de RATHERY. LEDEVEZ incrimine le rôle des trois facteurs dans la production de la gangrène. En premier lieu, c'est pour lui l'imprégnation des tissus par le sucre qui générerait les échanges intercellulaires, après c'est le trouble d'irrigation par endartérite et en dernier lieu ce sont les troubles trophiques par lésions centrale ou périphérique du système nerveux.

Ensuite, ce sont les travaux de GRIESSINGER, de POTAÏN, de JACCOUD, qui rattachent les accidents gangréneux du diabétique à l'état anormal du sang.

VERNEUIL, au Congrès du Havre, en 1877, insiste sur la coexistence du diabète et de l'alcoolisme et rend l'alcool responsable des accidents gangréneux.

FERRARO, en 1883, décrit des lésions hyperplasiques de l'endartère dans les artérites diabétiques et incrimine l'hyperglycémie comme facteur déterminant des lésions de l'intima.

Le rôle du sucre dans le développement des microbes pyogènes est étudié expérimentalement par KARLINSKI, GRAVITZ, STENHAUS. Ces recherches aboutissent, dans les travaux de NICOLAS, à une analyse critique minutieuse et à des constatations nouvelles.

BARTH, ZIMSEN, WORMS et ALTHAUS attribuent aux lésions nerveuses le rôle prépondérant dans la détermination des foyers gangréneux chez le diabétique.

JEANNEL, dans un rapport au 6^e Congrès Français de Chirurgie, en 1892, sur la pathogénie des gangrènes, classe la gangrène diabétique parmi les gangrènes toxiques dues aux toxines microbiennes.

KÖENIG insiste, en 1896, sur les lésions artériolaires dans la gangrène diabétique.

LEGENDRE, dans sa thèse de Paris, en 1896, dit que la gangrène est la manifestation d'une suite d'infections latentes qui peuvent se produire à la moindre occasion chez le diabétique. Il soupçonne la présence dans le sang des microbes pyogènes qui favorisent ces infections.

MATHIEU, en 1897, insiste sur l'âge, l'alcoolisme et le climat dans l'apparition des gangrènes.

BUNGE attribue la gangrène à l'inflammation de la membrane interne de l'artère et à une sorte de pétrification qui s'en suit et qui empêche la circulation.

Au début de notre siècle, des chapitres consacrés à la gangrène diabétique apparaissent dans les grands traités classiques et didactiques :

L'article de RATHERY, dans le *Manuel* de DEBOVE et ACHARD, et dans le *Traité de Pathologie Médicale et de Thérapeutique appliquée*, de SERGENT.

L'article de LYOT, dans le *Traité* de LE DENTU et DELBET.

L'article de RECLUS dans le *Traité* de DEPLAY et RECLUS.

RECLUS pense que c'est l'altération grave du sang chez le diabétique qui est le facteur primitif dans la détermination de la gangrène.

CHAUFFARD et BEGLIN soutiennent, après, le rôle de la syphilis et du tabagisme dans la production de la gangrène.

Ce sont ensuite les travaux de WIESEL et STERNBERG qui attachent une grosse importance pathogénique à l'infiltration œdémateuse de la paroi artérielle. Mais RICARDO et KELLNER, de Vienne, considèrent cette infiltration comme une altération organique post-mortem.

HEITZ parle, en 1921, à la Société Médicale des Hôpitaux, de la fréquence des troubles de la perméabilité artérielle aux membres inférieurs chez les diabétiques.

DUCASSY attribue l'étiologie des thrombo-artérites chez les diabétiques, dans la majorité des cas, à la syphilis, sénilité, brightisme.

ACHARD fait, en 1924, une étude clinique des gangrènes diabétiques.

En 1925, P.-P. RAVAUULT, de Lyon, en publiant dans sa thèse les résultats de ses travaux sur les artérites oblitérantes chez les diabétiques, insiste sur la localisation distale et segmentaire des lésions vasculaires, sur l'absence des thromboses étendues et sur la rareté des thromboses veineuses associées.

C'est vers 1925 que LABBÉ, LETULLE, HEITZ et NEPVEUX commencent à publier isolément ou ensemble une série de travaux concernant l'étude clinique, anatomo-pathologique, histo-chimique et pathogénique des artérites chez le diabétique.

Les constatations faites par ces auteurs peuvent se résumer de la façon suivante :

Les lésions les plus prononcées, les seules présentant une tendance oblitérante, se rencontreraient dans les artères du segment distale des membres; ces lésions ont souvent l'aspect segmentaire.

Absence constante de la thrombose.

Rareté des phlébites associées.

Le rôle anatomique principal, en ce qui concerne l'oblitération vasculaire, reste dévolue à l'endartérite; l'endothélium est souvent intact, mais sa couche sous-endothéliale paraît comme boursoufflée et injectée de suif et infiltrée de cholestérine incluse dans les mailles du tissu conjonctif lâche.

Par place, elle présente des plaques de dégénérescence hyaline ou bien elle est traversée par des traînées leucocytaires épaissies çà et là, par des fibrilles formant des réseaux plus ou moins serrés. On note parfois l'apparition de néo-capillaires.

La limitante élastique interne est, par places, épais-

sie ou clivée en plusieurs lames secondaires, parfois, elle manque totalement sur une étendue plus ou moins grande.

La média, dont les fibres musculaires sont souvent dégénérés, présente des zones, des dépôts calcaires plus ou moins diffus ou agglomérés en amas, **formant** parfois de véritables anneaux continus ; des petits vaisseaux de néoformation sont fréquents.

La limitante élastique externe est souvent bien conservée, parfois plus ou moins épaissie, ou, au contraire, atrophiee sur d'autres points.

Quant à l'adventice, elle ne représente, en général, que des lésions légères; elle peut même garder une structure normale. Les vasa-vasorum ne sont pas obli-térés et ont un aspect normal.

La période initiale de l'artérite diabétique se caractériserait, dans les artères des membres inférieurs, par une série d'altérations particulières, désignées par ces auteurs sous le nom de panartérite chronique insulaire scléroartrophique. En effet, les trois couches des vaisseaux seraient atteintes de lésions, les unes atrophiques, sinon dégénératives, les autres hyperplasiques au premier chef. L'intima s'épaissit et se sclérose par endroit; la limitante élastique interne s'atrophie par place, se clive en plusieurs couches hyperplasiques sur d'autres points; la mésartère perd, çà et là, ses muscles, se sclérose par ilots ou même se calcifie; la limitante élastique externe disparaît çà et là et réapparaît avec une hyperproduction très marquée de ses réseaux anastomotiques. Bref, le vaisseau entier souffre et se dégrade.

A une période avancée, l'artérite prendrait l'aspect bien individualisé, ce qui a permis aux auteurs de le considérer comme spécifique et de le différencier des autres panartérites végétantes oblitérantes connues. Un des premiers faits frappants serait la tendance manifeste de l'endartère à obstruer plus ou moins entiè-

rement la lumière vasculaire au moyen de larges placards néoconjonctivo-vasculaires qui s'infiltrèrent abondamment de matières grasses, spécialement de cholestérine; la média se laisse distendre par des dépôts de substances anhistes. Une atrophie progressive par des bourgeonnements endartéritiques paraît en résulter et les conduire à une fonte autolitique. Le reste de la paroi artérielle montre tous les traits communs d'une panartérite hyperplasique: c'est-à-dire le clivage de la limitante élastique interne, la méso-artérite néovasculaire, et l'hyperplasie souvent prononcée de la limitante élastique externe.

Comme causes déterminantes des altérations des tuniques vasculaires, ces auteurs invoquent l'hyperglycémie qui provoquerait la réaction inflammatoire chronique de l'endartère; l'hypercholestérinémie et la lipémie qu'ils trouvent constamment élevée chez les diabétiques atteints d'artérite et de gangrène, sont responsables d'infiltration cholestérinique et graisseuse de l'intima. Ils ne trouvent pas d'explication pour la calcification de la média; ils la considèrent seulement comme secondaire aux altérations de l'endartère.

En 1926, BORCHARDT, à l'occasion des examens histologiques faits sur les artères de diabétiques, donne une description des lésions de l'intima et de la média. Il note un aspect œdémateux et, par places, hyperplasique de l'intima. Il rencontre souvent la thrombose, il est frappé par la calcification de la média. Il publie même un cas de calcification précoce et intense de la média chez un jeune diabétique de 23 ans.

Dans la même année, ELLIASON et WRIGHT insistent sur la ressemblance presque complète entre l'athérome sénile et les lésions endartéritiques chez les diabétiques. La seule différence consisterait dans l'apparition plus précoce de ces lésions chez les diabétiques, qu'il évalue à une dizaine d'années.

En 1927, JOSLIN fait une étude sur les rapports de l'artério-sclérose et du diabète. Il rend le diabète responsable des lésions vasculaires.

BOUYSET, en 1930, dans sa thèse sur les gangrènes diabétiques ayant eu l'occasion de faire des examens anatomo-pathologiques des artères de plusieurs diabétiques amputés ou morts de gangrène des membres, arrive aux conclusions suivantes :

La gangrène sèche est d'origine ischémique.

La gangrène humide relève de trois facteurs principaux qui sont : l'infection, les lésions vasculaires (le plus souvent incomplètement oblitérantes) et la fragilité spéciale des tissus de ces malades due au diabète.

Il n'y a pas de lésions spécifiques de l'artérite diabétique, mais les altérations vasculaires revêtent, chez les diabétiques, certaines particularités qui sont :

Leur apparition plus précoce (10 ans plus tôt, en général).

Leur localisation distale (artère tibiale de préférence).

L'intensité des dépôts de cholestérine dans l'intima et de calcium dans la média.

La conservation assez fréquente de la lumière vasculaire.

Les types de la lésion artérielle qu'il a rencontrés étaient assez variables. Deux fois il s'agissait d'une oblitération artérielle ancienne de type banal, dans un autre cas, c'était une endocardite pariétale aiguë, secondaire à un foyer infectieux du pied. Un quatrième malade ne présentait pratiquement aucune lésion, il avait succombé à une pneumonie intercurrente. Deux malades seulement présentaient des lésions dites spécifiques des artérites diabétiques. Sur les préparations histologiques des artères des diabétiques, BOUYSET note l'aspect clair, transparent et œdémateux de l'en-

dartère. Les tissus qu'il a examinés étaient pauvres en éléments cellulaires; on y voyait nettement des grosses cellules incolores juxtaposées et tassées les unes contre les autres, dessinant par leurs contours, une sorte de pavage polyédrique. Ces cellules semblaient vides de leur contenu, comme si ce dernier était dissous par le xylol au cours de l'inclusion; elles rappelaient assez bien l'aspect des grosses cellules à cholestérine. Sur certaines coupes, les néoformations capillaires étaient bien visibles.

La limitante élastique interne était toujours atteinte, tantôt dépliée et étalée en cordon rectiligne, tantôt dédoublée par place.

Dans la média, il remarquait l'hyperplasie considérable du collagène interstitiel, qui écartait les éléments cellulaires. Les cellules musculaires lisses étaient d'aspect clair, gonflées à leur partie moyenne, souvent en voie de dégénérescence. Des vastes plages d'aspect œdémateux voisinaient avec des dépôts calcaires plus ou moins abondants. Par place, des capillaires néoformés étaient reconnaissables. BOUYSSER considère que la fixation du calcium de la média est le résultat d'un processus dégénératif de cette tunique.

Ni l'adventice ni la limitante élastique externe ne lui semblent pas avoir présenté des lésions notables. Les vasa-vasorum étaient sains. Il a noté seulement, parfois, l'existence d'une infiltration inflammatoire, surtout sur les fragments artériels prélevés non loin du foyer infectieux.

En 1932 paraît une étude de MM. RATHERY et RUDOLF, dans laquelle ces auteurs insistent sur le rôle prépondérant de l'artérite dans la production des foyers gangréneux des membres inférieurs chez les diabétiques.

C'est encore en 1932 que paraît la thèse de MILOVA-

NOVITCH, où l'étude de différents modes d'exploration de la perméabilité artérielle et capillaire est très poussée. L'auteur souligne l'importance du résultat obtenu par les examens oscillométriques qui, bien conduits, peuvent apporter des données les plus précieuses aussi bien au point de vue du diagnostic précoce des oblitérations artérielles au début qu'au point de vue des précisions sur les endroits les plus favorables à l'intervention chirurgicale si elle était décidée. L'auteur suggère une technique personnelle pour les prises des graphiques oscillométriques.

En 1933, M. RATHERY publie, avec DOUBROW, les résultats des différents examens histochimiques pratiqués sur les artères des diabétiques atteints de gangrène. Ils insistent sur la pauvreté des dépôts cholestériniques de l'intima, contrairement aux faits observés par différents auteurs précédents, cités plus haut. L'hypercholestérolémie des malades atteints de gangrène semble loin d'être constante. Les dépôts qui prédominent par leur abondance dans la couche sous endothéliale de l'intima, ne sont pas constitués par de la cholestérine, mais par des acides gras libres ou combinés, sous forme de phospho et galactolipines — ou par des corps gras neutres —. Nous avons pu confirmer ces données de notre Maître, M. le Professeur RATHERY et de DOUBROW par l'examen de sept cas nouveaux rapportés dans cette thèse.

Dans la même année encore paraît, en Italie, un travail de BASTAI et DEGLOTTI sur le rôle de la parathyroïde dans la pathogénie du diabète en général, et des lésions artérielles en particulier — notamment en ce qui concerne la calcification de la média et les spasmes vasculaires.

BASTAI, en pratiquant la parathyroïdectomie partielle chez un diabétique de 55 ans, atteint de deux foyers gangréneux du pied, a vu les lésions guérir à

la suite de cette opération. Les auteurs soulèvent, à cette occasion, des hypothèses pathogéniques que nous reproduisons ci-dessous.

« En admettant qu'entre le pancréas insulaire et les parathyroïdes, il y ait des rapports d'antagonisme fonctionnel, on constaterait une exaltation du fonctionnement parathyroïdien dans la déficience hormonale du pancréas (diabète). Cette exagération fonctionnelle des parathyroïdes chez les diabétiques aurait un double effet : en premier lieu, la stimulation des surrénales et l'hyperadrénalinémie aboutissant à une mobilisation de la majeure partie du glycogène hépatique qui tendrait à compenser la perte pathologique des hydrates de carbone.

En second lieu, l'hypertonie du sympathique péri-vasculaire qui, en s'ajoutant aux effets analogues sur les vaisseaux de l'hyperadrénalinémie, serait responsable de ces phénomènes d'angiospasme qui se trouvent à la base même de l'endartérite diabétique et probablement aussi de l'hypertension artérielle, si fréquente chez les diabétiques. Et cette hypothèse est confirmée par la constatation fréquente d'hypercalcémie plus ou moins frappante chez différents diabétiques examinés par nous (valeurs oscillant entre 12 et 16 mgr. %, avec déplacement de l'index K/Ca généralement en faveur du calcium). Il est à noter que ces malades ne présentaient pas des signes cliniques d'endartérite, mais, dans quelques cas, on remarquait seulement une certaine diminution de l'index oscillométrique des membres inférieurs; il est à présumer que ces diabétiques représentent, à échéance plus ou moins longue, des candidats au processus endartéritique.

Comme conclusion, on peut supposer que, physiologiquement, la fonction parathyroïdienne n'a aucun rapport, comme on le croit communément, avec la for-

mation et la conservation de la composition normale du squelette (qui concerne surtout la vitamine D). Cette glande aurait seulement une fonction de mobilisation du calcium que l'hormone parathyroïdienne enlève aux os pour le fournir, en état ionisé, au sang et aux tissus, en assurant l'équilibre électrolytique, régulateur de l'activité du système nerveux végétatif.

La fonction élémentaire propre de l'appareil parathyroïdien serait celle de régler le calcium contenu dans le sang et dans les tissus, et partant la contractilité vasculaire.

Nous ne voulons pas dire, cependant, qu'en dehors du mécanisme sus-indiqué, les parathyroïdes ne puissent pas influencer la contractilité vasculaire et, dans certains cas pathologiques, provoquer l'angio-spasme au moyen d'autres facteurs. Mais l'hypothèse soulevée semble le plus logiquement fondée sur des faits ».

Comme suite de cette publication, a paru, en Italie, une réponse critique de PESCI. Cet auteur, en se basant sur les travaux expérimentaux des physiologistes, écarte les hypothèses de BASTAI et DEGLOTTI, en ce qui concerne l'antagonisme fonctionnel entre des glandes parathyroïdiennes et de la sécrétion interne du pancréas — et en ce qui concerne le rôle du calcium et de la parathyroïde dans la production du spasme vasculaire fréquent dans les artérites et gangrènes diabétiques.

Nous citons ci-dessous des extraits les plus importants de cette étude critique :

« D'abord, permettez-moi une première observation. Si on admet qu'il existe un antagonisme entre le pancréas insulaire et les parathyroïdes, ce n'est pas l'hypoinsulinémie (déficiency de la sécrétion insulaire) qui déterminerait une surstimulation de l'appareil antagoniste. En effet, il est notoire que la surrénale,

appareil antagoniste glyco-régulateur, entre en jeu aussi bien sous l'effet d'une hyperinsulinémie que de l'hypoglycémie.

Les recherches expérimentales faites jusqu'à ce jour démontrent que les parathyroïdes renforcent l'action de l'insuline. Il est vrai que WATANABE (*Journ. of Biol. Chem.*, 1908), HASTINGS et MURRAY (*Journ. of Biol. Chem.*, 1923), GREENWALS (*Journ. of Biol. Chem.*, 1924), après ablation des parathyroïdes, observèrent de l'hypoglycémie, mais ils l'attribuèrent à l'exagération des contractions musculaires par tétanisation. En effet, UNDERHILL, EPPINGER, FALTA et RUDDINGER, HIRSCH, EDMUNDS, REED (*Am. J. of Phys.*, 1929) notèrent un abaissement de la tolérance pour le glucose chez les animaux en état de tétanisation par parathyroïdectomie.

CLARK (*J. of Phys.*, 1924) et WATANABE, après administration d'extrait parathyroïdien, observèrent un renforcement de l'action hypoglycémiant de la guanidine.

WINTER et SMITH (*Journ. of Phys.*, 1923) et MAGENTA (*C. R. S. B.* 1926) trouvèrent que chez le lapin les convulsions sont provoquées par des doses d'insuline trois ou quatre fois plus faibles lorsque les animaux sont traités avec des extraits parathyroïdiens.

LA BARRE constata que l'extrait parathyroïdien (de 5 à 7 unités par kilogramme) fait baisser la glycémie chez le chien normal et chez l'animal décapsulé : cette deuxième expérience a été exécutée pour écarter toute confusion avec l'hypoglycémie due au manque d'adrénaline. FOREST (*Brit. Med. J.* 1923), observa chez cinq diabétiques une accentuation de la chute glycémique en mélangeant à la même dose d'insuline un extrait parathyroïdien.

Dans l'intoxication expérimentale parathyroïdienne, COLLIP trouva une augmentation de calcium dans les tissus et spécialement dans le cœur et dans les reins :

HOEPER trouva des dépôts calcaires dans la muqueuse gastrique, dans les poumons et dans les reins, c'est-à-dire dans les organes qui ont une fonction d'émonctoire. Mais HOEPER constata que l'action vasculaire de l'extrait parathyroïdien consiste en une vaso-dilatation. Il est vrai que KYLIN à la suite d'ingestion d'extrait parathyroïdien aurait constaté, chez l'homme, en même temps que l'élévation de la calcémie et la chute du potassium, également une réaction adrénalinique, mais celle-ci semble secondaire; cependant, elle pourrait expliquer une exagération sympathico-tonique.

En conclusion, dans l'ensemble, toutes ces expériences, ne confirment pas l'hypothèse de l'antagonisme entre le pancréas insulaire et les parathyroïdes, mais elles prouvent plutôt que les extraits parathyroïdiens renforcent l'action hypoglycémiante de l'insuline et de la guanidine.

D'autre part, l'action parathyroïdienne sur les vaisseaux consiste en une vaso-dilatation.

La réaction indirecte secondaire adrénalinique observée par KYLIN (peut-être réaction indirecte due aux parathyroïdes) vient à l'appui de la théorie qui veut que l'élément vaso-constricteur le plus important dans l'endartérite diabétique, soit l'hyperfonction de la capsule surrénale. »

En ce qui concerne le rapport de la calcémie et les parathyroïdes, l'auteur en parle de la façon suivante :

« Le rôle de la parathyroïde est de régler la calcémie en mobilisant le phosphate de calcium des os. Cependant, l'élément fixateur du calcium semble être la vitamine D. Mais l'excès de calcium circulant ne provoque aucune excitation du sympathique, tout au moins suivant les recherches expérimentales les plus accréditées jusqu'à ce jour.

Les recherches de REGNIERS chez le lapin (C.R.S.B.,

1924) comportent les constatations suivantes : l'excès de calcium produit toujours une vaso-dilatation, toujours une diminution de la vaso-constriction adrénalinique, un myosis par inhibition de la réaction midriatique du sympathique cervical. L'excès de potassium provoque toujours la vaso-constriction.

La suppression de l'ion calcique résultant des injections de citrate de soude provoque une forte vaso-constriction avec non excitabilité du sympathique.

Par contre, on sait que le calcium excite le vagus en provoquant une bradycardie qui est inhibée par la section ou l'atropinisation du vagus (Brull). On sait également que le calcium fait baisser la pression artérielle (Grossheim, Klin. W., 1925; Kempinski, D. M. W., 1925). Et il est bien connu que l'association du chlorure de calcium avec la digitale et le strophantus renforce l'action de ceux-ci.

Toutes ces recherches démontrent que le calcium et les parathyroïdes augmentent le tonus du parasymphathique et, par conséquent, la parathyroïdectomie, au lieu de corriger, peut aggraver la vaso-constriction. »

L'auteur conclue donc que l'hyperfonctionnement pancréatique ne peut pas exercer une action antagoniste sur les parathyroïdes. Que si nous supposons même que, dans le diabète, il existe une hyperfonction parathyroïdienne concomitante qui déterminerait l'hypercalcémie, celle-ci produirait plutôt une vaso-dilatation en s'opposant à l'action vaso-constrictive du sympathique et de l'adrénaline. Si on veut s'expliquer les bénéfices qu'obtient le malade par l'ablation d'une parathyroïde, dont le seul effet semble être une vaso-dilatation générale, on pourrait expliquer ce phénomène de la façon suivante, en se basant sur les recherches cliniques et physiologiques des auteurs les plus réputés.

Pendant l'opération sur les parathyroïdes, on dé-

terminerait involontairement des tiraillements vasculaires et nerveux sur le sinus carotidien qui se trouve à côté et qui contient, comme on le sait, une zone de réflexes vaso-dépresseurs comme on en trouve aussi dans la zone cardio-aortique. On provoquerait donc involontairement une excitation de cette zone, ce qui déterminerait secondairement une vaso-dilatation générale par l'action réflexe sur les centres vaso-dépresseurs situés dans le cerveau.

En ce qui concerne l'endartérite diabétique, PESCI la résume en quatre points :

« 1° *D'abord l'hyperglycémie avec irritation chronique de l'endartère et un premier degré d'infiltration ; 2° dépôt de cholestérine dans l'endartère avec réduction de la lumière vasculaire ; 3° dépôt de calcium dans la média avec hyperexcitabilité vaso-constrictive de l'artère touchée ; 4° hypernovadrinémie (1) avec accès régionaux de vaso-constriction et douleurs de la claudication intermittente, ou de décubitus ou de gangrène superficielle de type Raynaud ou ischémie avec gangrène de type sénile. »*

(1) VAN GREGORY (D. M. V., 1933) trouva dans l'extrait de surrénale un corps à action hautement hypertensive qu'il appelait novadrine, laquelle serait de dix à vingt fois plus active que l'adrénaline et représenterait l'élément humoral vasoconstricteur.

CHAPITRE II

Etiologie et Pathogénie

FRÉQUENCE DE LA GANGRÈNE DIABÉTIQUE CHEZ LES DIABÉTIQUES. — La fréquence de la gangrène chez les diabétiques est de 10 % d'après les statistiques de GRISSINGER et SCHMIDT.

JOSLIN compte seulement à 2 % les accidents gangréneux chez les diabétiques.

KRAMER, sur 1.008 diabétiques hospitalisés et consultants, a observé 58 fois la gangrène diabétique donc 5,75 %.

ELLIASON et WRIGHT, sur 100 cas d'amputation chez les diabétiques, donnent la fréquence de la gangrène par rapport à l'âge.

Au-dessous de 30 ans.....	0,6 %
Entre 31 et 50 ans.....	2,2 %
Entre 51 et 60 ans.....	3,6 %
Entre 61 et 70 ans.....	10 %
Entre 71 et 80 ans.....	19,5 %

En réunissant les statistiques de BLOKNER et FITZ, de Mac KITRICK, LEMAN, PAULIN, KRAMER et celle de LABBÉ, MILOVANOVITCH trouve, sur 13.675 diabétiques, 860 fois la gangrène diabétique, soit une fréquence de 6,28 %. MILOVANOVITCH considère donc le chiffre de 6% comme celui de la fréquence réelle des accidents gangréneux chez les diabétiques.

FRÉQUENCE DE L'ARTÉRITE CHEZ LE DIABÉTIQUE. — MILOVANOVITCH trouve l'artérite chronique chez 82.5% de diabétiques examinés dont l'âge moyen correspondrait à 51 ans.

La fréquence de l'artérite par décades était la suivante :

De 20 à 29 ans.....	40 %
De 30 à 39 ans.....	66 %
De 40 à 49 ans.....	85 %
De 50 à 70 ans et au delà.....	100 %

Ce chiffre de 51 ans correspondrait à celui donné par ALLEN qui considère que l'artérite peut être trouvée, chez les sujets atteints de diabète et ayant dépassé l'âge moyen de la vie.

MILOVANOVITCH, sur 27 observations de diabétiques avec gangrène, trouva 18 cas de gangrène par artérite, 7 cas par artérite et infection, 1 cas par névrite. La gangrène par artérite lui semble donc la plus fréquente, car il la constate dans 58,5 % des cas contre 29,16 % pour la gangrène infectieuse et 12,5 % pour la gangrène névritique.

BOWEN, KÆNIG et BIELE, en pratiquant la radiographie sur 71 diabétiques, trouvèrent chez 55 des lésions de calcification artérielle. Chez des sujets normaux, ils trouvèrent seulement 21 cas de calcification sur 49 sujets examinés. La fréquence des dépôts calcaires était donc de 77 % chez les diabétiques et de 43 % seulement en dehors du diabète. La lésion artérielle paraissant, pour ces auteurs, proportionnelle à la gravité du diabète.

MORISSEAU et BOGGAN, se basant sur 304 radiographies des jambes et des pieds, chez les diabétiques, ont constaté que la calcification des artères des membres inférieurs existait dans 63 % des cas.

LETULLE, LABBÉ et HEITZ trouvent une diminution d'amplitude oscillatoire chez le tiers des diabétiques.

L'amplitude des oscillations n'augmente pas, en général, après immersion pendant 5-10 minutes dans l'eau chaude à 42°. Même si, dans certains cas, elle augmente, elle est encore très inférieure à l'amplitude normale. Il s'agit donc bien de diminution du calibre de la lumière vasculaire ou d'une altération de la paroi artérielle qui réduit l'ondée sanguine. L'augmentation de l'amplitude oscillatoire, après les bains chauds, est due aux cessations des phénomènes spasmodiques surajoutés.

L'ÂGE DE LA VIE. — L'âge de la vie joue un certain rôle, mais ce n'est qu'une cause adjuvante. L'âge du diabète lui-même semble avoir une plus grande importance.

L'âge dangereux semble être compris entre 50 et 70 ans. BOVEN et KÆNIG trouve, sur 160 diabétiques ayant dépassé la quarantaine, 63 % des lésions artérielles décelées par la radiographie.

La gangrène diabétique survient plus tôt que la gangrène sénile.

Les premiers cas sont signalés à l'âge de 23 à 30 ans.

L'âge moyen du diabétique atteint de gangrène de membres par artérite, serait, d'après MOLINAVOTICH, de 62 ans ; pour la gangrène infectieuse, 55 ans ; pour la gangrène névritique, 75 ans.

RÔLE DE LA DURÉE DU DIABÈTE SUR LES LÉSIONS VASCULAIRES (l'âge du diabète). — Il y a un rapport entre la durée du diabète et les constatations des lésions vasculaires.

D'après JOSLIN, 40 % des diabétiques, chez lesquels le diabète a débuté il y a cinq ans, présentent déjà des lésions artérielles décelées par la radiographie. Et plus que 70 % des lésions histologiques.

100 % de diabétiques dont le diabète datait de plus de 5 ans, présentent déjà des lésions histologiques en évolution. Chez 90 % des diabétiques dont le diabète

a débuté il y a 10 ans et plus, on trouve radiographiquement des lésions artérielles.

D'après HILDEBRAND, l'artérite diabétique serait plus précoce qu'une simple artérite sénile et surviendrait 10 ans plus tôt que cette dernière.

On peut donc considérer comme certaine l'influence du diabète par sa durée sur la fréquence et l'étendue des lésions vasculaires.

SEXES. — La plupart des auteurs trouvent l'artérite et la gangrène avec une fréquence égale chez l'homme et chez la femme. BOUYSSSET est d'un avis contraire. Sur 13 malades, il relève 9 hommes et seulement 4 femmes. Nous pouvons appuyer ses affirmations, car, sur 10 malades soignés dernièrement pour gangrène, dans le service de notre Maître, M. le Professeur RATHERY, 7 étaient des hommes et 3 seulement des femmes. Il semble donc que le sexe masculin semble plus exposé aux accidents gangreneux.

RÔLE DU CLIMAT. — L'hiver semble prédisposer les diabétiques à l'accident de la gangrène. BARTH remarque que 95 % de ces diabétiques présentaient de la gangrène pendant l'hiver. MILOVANOVITCH, sur 34, compte 16 gangrènes survenues l'hiver.

HÉRÉDITÉ. — L'hérédité semble jouer un certain rôle. WILM relève 20 % de diabétiques héréditaires chez lesquels le diabète est apparu avant la quarantaine. LOBB évalue l'hérédité à 10 %. L'héréditaire semble particulièrement prédisposé à l'artériosclérose.

RACE. — D'après LOEB, la race juive paie un tribut élevé au diabète. D'après ses statistiques, sur 100 diabétiques, 79 étaient des Juifs. Nous rappelons ici une autre infection vasculaire très fréquente chez cette race de l'Europe Centrale, dont

l'origine est mal élucidée, c'est la maladie de Léo BURGER, ou thrombo-angéite oblitérante juvénile.

ALCOOL. — Le rôle de l'alcool dans l'altération vasculaire et la gangrène chez les diabétiques était soupçonné par VERNEUIL et GIROUX, mais il ne semble pas avoir une action nocive directe sur les parois artérielles. Il faut le considérer comme un facteur accessoire aggravant par des altérations des nerfs périphériques qu'ils déterminent, d'où trouble trophique surajouté.

Le traumatisme et la malpropreté sont des causes favorisantes dans l'éclosion de la gangrène.

SYPHILIS. — CHAUFFARD et BEGLIN affirmaient le rôle de la syphilis dans la production de la gangrène par l'artérite. DUCASSY dans sa thèse (1921), considère aussi la syphilis comme facteur important dans l'éclosion des accidents vasculaires et gangréneux chez les diabétiques.

LABBÉ aurait rencontré la spécificité dans 13 % de ces malades diabétiques, et 15 % seulement de ces diabétiques spécifiques étaient porteurs des artérites.

LEMAN trouve le B.-W. positif chez 16 % de 330 diabétiques (soit 53 malades). Sur ces 53 malades, seulement 3,8 % étaient atteints de gangrène.

La fréquence de la syphilis chez les diabétiques est donc presque égale à sa fréquence en dehors du diabète. Ce ne sont pas, du reste, les mêmes artères qui sont frappées dans la syphilis et dans le diabète. La syphilis frappe surtout l'aorte, les artères cérébrales et viscérales. L'artérite syphilitique est thrombosante et ectasiente et intéresse les trois tuniques de l'artère (panartérite). Tous ces caractères manquent à l'artérite diabétique.

RÔLE DE L'HYPERGLYCÉMIE.— L'hyperglycémie com-

me facteur déterminant des lésions vasculaires, est mise en cause par la plupart des auteurs, aussi bien les anciens (MARSCHAL, HILDEBRAND, LÉPINE, FERRARO, BINGER, VIRCHOW) que les contemporains (JOSLIN, LABBÉ, HEITZ, LETULLE, WRIGHT).

Elle aurait une action nocive vis-à-vis des parois artérielles. Elle provoquerait une irritation chronique de l'endartère avec formation des nodules inflammatoires sans aller, toutefois, jusqu'à une destruction de l'endothélium. C'est secondairement seulement que ces foyers s'infiltreraient de dépôts de corps gras. Ces dépôts seraient responsables des sténoses artérielles par leur masse exubérante et par la prolifération fibrillaire et conjonctive qu'ils provoqueraient.

Une divergence de vue existe entre les différents auteurs, en ce qui concerne le type de réaction produit dans l'intima et secondairement dans la média vasculaire par le sang hyperglycémique irritant. Pour les uns, ce serait surtout des réactions à type inflammatoire qui prédomineraient aussi bien dans l'intima que dans la média (VIRCHOW, LABBÉ). Pour les autres, ce serait des phénomènes dégénératifs (MÆNKEBERG). BOUYSET observe des réactions inflammatoires exclusivement dans l'intima et celle à type dégénérative exclusivement dans la média.

Il nous semble, d'après les constatations faites sur nos préparations microscopiques, que le processus dégénératif prédomine aussi bien dans l'intima que dans la média.

Nous soulignons la valeur purement hypothétique du rôle pathogénique du sang hyperglycémique, vis-à-vis des parois vasculaires, car, à cette hypothèse, il manque encore les preuves expérimentales.

Notre Maître, M. le Professeur RATHERY, s'exprimait

dernièrement, à ce propos, dans une de ses leçons cliniques, de la façon suivante :

« L'existence de ce processus irritatif provoqué par la glycémie, n'est, à dire vrai, nullement prouvée : aucun document expérimental ne vient à l'appui de cette hypothèse, mais rien ne permet de le rejeter. »

En effet, différents auteurs incriminent, à côté du sucre, d'autres substances nocives qui se présentent dans le sang du diabétique (MCENKEBERG, FABER). Pour BOUYSSSET, ce seraient des toxines provenant des déchets alimentaires ou tissulaires qui s'accumuleraient dans le sang à la faveur d'une déficience du foie qui ne les fixerait plus comme à l'état normal sous forme de composés glycoroniques. Pour FABRE, RECLUS et JACCOUD, c'est l'altération profonde du sang et non seulement l'hyperglycémie qui serait la cause déterminante des lésions des tuniques vasculaires.

La glycémie, à côté de son rôle d'agent nocif vis-à-vis des parois artérielles, serait aussi responsable de la fragilité des tissus et de leur aptitude toute particulière à s'infecter. La présence du sucre dans le sang et dans les tissus exalterait la virulence des microbes, même banaux, mais surtout du staphylocoque. Pour certains auteurs, c'est surtout le pouvoir pyogène de ce microbe qui serait augmenté, sa virulence serait plutôt atténuée. De beaux travaux sur le rôle de la glycémie dans les accidents infectieux fréquents chez les diabétiques atteints de gangrène étaient faits à la fin du siècle dernier par BUJWID, KARLINSKI, TERRARO, GRAWITZ, STEINHAUS, HERMAN et NICOLAS.

CHOLESTÉRINÉMIE, LIPÉMIE ET DÉPÔT CHOLESTÉRINIQUE DE L'ENDARTÈRE. — La plupart des auteurs (VIRCHOW, ASCHOF, JOSLIN, SCHEPARDSON, LABBÉ, HEITZ) insistent sur la fréquence de la lipémie et cholestérinémie élevée chez le diabétique. KLEMPERER, sur 50 cas de diabétiques graves, trouve 43 fois la lipémie élevée avec aci-

dose. Sur 21 cas de diabétiques dans le coma, 17 avaient une lipémie élevée.

Pour VIRCHOW et ASCHOF, la cholestérine en excès dans le sang se déposerait sur les parois vasculaires d'autant plus rapidement que le sang serait plus riche en cholestérine.

LABBÉ et HEITZ observent presque constamment la cholestérinémie élevée chez les diabétiques atteints de gangrène par artérite. Ils l'ont signalée aussi en dehors des gangrènes dans les diabètes simples et avec une plus grande fréquence dans les diabètes graves.

Cette cholestérinémie serait responsable du dépôt cholestérinique de l'endartère, ce qui déterminerait, étant donné l'abondance de ces dépôts, la projection de l'endothélium vers la lumière vasculaire et l'apparition de la sténose artérielle.

Cette infiltration cholestérinique serait secondaire à l'apparition des foyers inflammatoires provoqués par l'hyperglycémie et aurait une action sur la prolifération fibrillaire et néoconjonctive de l'endartère (LABBÉ, HEITZ). Les dépôts cholestériniques manqueraient dans la média. Les amas cholestériniques de l'intima avoisineraient les zones inflammatoires plus ou moins anciennes qui semblent jouer un rôle d'appel.

Ici quelques remarques critiques s'imposent. D'une part, il nous semble que la cholestérinémie est loin d'être constante chez les diabétiques atteints de gangrène et d'artérite, comme l'ont prétendu la plupart des auteurs qui se sont occupés de la question. D'autre part, la grande abondance des dépôts cholestériniques observés dans l'endartère, nous semble un peu exagérée.

En effet, en ce qui concerne la cholestérinémie, nous avons pu la doser chez 4 malades atteints de gan-

grène des membres. Le dosage était fait par M. DE TRAVERS et Mlle PATIN sur le sang prélevé le matin sur des diabétiques à jeun depuis la veille au soir. Les résultats étaient les suivants : dans 2 cas, la cholestérinémie s'est montrée normale; dans 2 autres cas, elle était un peu élevée (2,50 et 3,25 gr. par mill. de sérum). BOUYSET, dans sa thèse, cite un cas de gangrène du pied chez un diabétique qui présentait une cholestérinémie normale.

Si nous ajoutons donc à nos quatre cas le cas de BOUYSET, nous verrons que, sur 5 diabétiques atteints de gangrène, 2 seulement présentaient une cholestérinémie élevée. Cette fréquence ne dépasserait donc pas 40 %. Nous sommes donc loin de la quasi constance de la cholestérinémie élevée observée par différents auteurs chez les diabétiques atteints de gangrène.

D'après les chiffres que nous a bien voulu communiquer M. DE TRAVERS, il semble que l'hyperlipémie serait plus fréquente chez les diabétiques que l'hypercholestérinémie; qu'il n'y a pas de rapport constant entre le taux de la lipémie et de la cholestérinémie. On peut trouver une lipémie élevée avec une cholestérinémie normale ou élevée. On peut aussi trouver une cholestérinémie élevée avec une lipémie presque normale.

En ce qui concerne l'abondance des dépôts cholestériniques dans l'endartère trouvée par la plupart des auteurs, il nous semble qu'ils sont beaucoup moins abondants, car, en vérité, la présence de ces dépôts est parfois signalée que par quelques cristaux biréfringents décelables à la lumière polarisée. Les substances qui infiltrent l'intima en quantité notable, nous semblent plutôt être des acides gras libres saturés, peut-être aussi des phospho et glycolipines et des corps gras neutres que nous

avons d'ailleurs mis en évidence sur la plupart des fragments artériels prélevés et examinés microscopiquement par des techniques histochimiques convergentes.

Si nous sommes d'accord avec la plupart des auteurs, en ce qui concerne la *présence* quasi constante de la cholestérine dans l'endoartère chez les diabétiques atteints d'artérite; nous ne le sommes plus en ce qui concerne l'*abondance* de ces mêmes dépôts.

Le rôle pathogénique de la cholestérine déposée dans l'endartère dans l'évolution ultérieure des lésions artérielles nous semble double :

1° Comme facteur favorisant l'infiltration et la solubilité d'autres corps gras au sein du tissu sous-endothélial : à l'état normal, les acides gras et les corps gras ont peu d'affinité pour les substances colloïdales.

2° Le rôle de la cholestérine par le stérol qu'elle contient dans la calcification intense de la média, étant donné le pouvoir fixateur du calcium propre à tous les stérols par leur richesse en vitamines D.

Un point reste à préciser : la cholestérine et d'autres corps gras qui infiltrent l'endartère viennent-ils du sang à travers la membrane endothéliale intacte en faisant jouer les phénomènes d'osmose et la grande affinité de lipoides pour les foyers nettement enflammés, ou sont-ils formés sur place par un processus de nécrobiose. La plupart des auteurs admettent la première hypothèse.

CALCÉMIE ET CALCIFICATION DE LA MÉDIA. — La calcémie chez les diabétiques atteints de gangrène et d'artérite, est inconstante. Le taux du calcium sanguin est souvent normal et varie entre 0,09 à 0,11 gr. par litre. On le trouve rarement élevé.

L'élévation de ce taux était signalée dans quelques cas par LABBÉ et dernièrement par BASTAI. Il ne semble pas avoir un rapport entre la calcémie et la calcification intense et précoce de la média, signe caractéristique de l'artérite chez les diabétiques.

Comme nous l'avons signalé plus haut, JOSLIN trouve 40 % des cas de calcification artérielle décelables à la radiographie, chez les diabétiques dont la durée du diabète ne dépassait pas 5 ans et 90 % des cas de calcification chez les diabétiques dont le diabète a débuté il y a 10 ans ou plus. La même constatation a été faite par MORICE et BOGAN, par BOVEN, KÖENIG, BILE, par LETULLE, LABBÉ, NEPVEUX.

Cette calcification frappe surtout les artères des membres inférieurs, notamment les tibiales postérieure et antérieure et la poplitée. Elle est segmentaire.

Le taux normal du calcium de ces artères est de 1,25 millig. par 1 gr. de l'artère fraîche. Or, on en trouve fréquemment des taux de 10 à 20 milligr. dans certains cas même 60 milligr. par 1 gr. d'artère fraîche (LABBÉ). Il n'est pas rare de trouver la calcification de la splénique ou de l'aorte abdominale.

Cette calcification intense et précoce des artères des membres serait propre aux diabétiques, car cette visibilité artérielle à la radiographie qu'on rencontre si fréquemment chez les diabétiques, est exceptionnelle chez les hypertendus et les brightiques. Dans l'artérite d'origine syphilitique, elle est souvent négative. Absence aussi des constatations radiographiques dans la maladie de Léo Burger. Elle ne se rencontre jamais chez les sujets atteints de claudication intermittente monosymptomatique.

A la radiographie des membres chez les diabétiques, on constate une visibilité nette d'une ou plu-

sieurs artères de la jambe dans une partie ou dans la totalité de leur parcours. Ces constatations sont en rapport avec la teneur exagérée des parois en calcium.

Cette calcification serait due, d'après BASTAI et DEGLOTTI, à une altération anatomique ou perturbation fonctionnelle des glandes parathyroïdes. La fonction propre et peut-être unique de ces glandes serait celle de régler le calcium contenu dans le sang et dans les tissus. Elles seraient capables, par les hormones qu'elles contiennent, de mobiliser le calcium de l'os et de le transformer en l'état ionisé et de le distribuer au sang et aux tissus pour assurer l'équilibre électrolytique. La fixation même du calcium, ainsi que la formation et conservation de la composition normale du squelette dépendrait uniquement de la vitamine D.

FACTEURS NERVEUX. — Le rôle prépondérant de l'élément nerveux dans la production de la gangrène était soulevé par WORMS, BOUCHARD et BARTH.

ZIMZEN constatait des névrites périphériques chez les diabétiques, mais ne les rendaient pas responsables de la gangrène.

LEYDEN, BITZARD, ALTHAUS, BUCHE, HERMAN et KAS-PARECH démontrèrent par des travaux expérimentaux, qu'une section nerveuse pouvait provoquer la suppuration du territoire énervé; et comme preuve clinique, il évoque le développement rapide d'escarres chez les malades paralysés.

Mais SMELLEN et BROWN-SEQUARD démontrèrent, d'autre part, qu'une lésion du système nerveux prédispose, en vérité, à la gangrène, cette lésion, en elle-même, ne saurait pas la provoquer. Le traumatisme, la compression, l'infection interviennent ici pour une part déterminante importante.

En effet, le mal perforant plantaire qui peut être considéré comme le type de description d'une lésion nécrotique par névrite apparaît à la marche et disparaître par le repos pour récidiver de nouveau une fois le malade debout.

Le rôle des névrites dans l'éclosion des foyers gangréneux chez les diabétiques nous semble plutôt limité. On pourrait les rendre responsables des foyers gangréneux qui ont débuté sur des maux perforants plantaires. MILOVANOVITCH cite, sur 20 de ces observations de gangrènes diabétiques, un cas seulement de gangrène par névrite. Nous pensons que, dans les autres variétés de gangrènes, surtout celles par artérite, une névrite concomitante pourrait jouer un rôle accessoire comme facteur aggravant, par les troubles trophiques, ceux déterminés par ischémie.

Rôle des glandes endocrines

PANCRÉAS. — C'est la déficience de la sécrétion interne de cette glande qui serait, pour la plupart des auteurs, à la base même des troubles glycémiques que présentent les diabétiques. L'insuline donnée à ces malades semble non seulement combattre leur glycémie, mais influencer aussi favorablement le métabolisme d'autres substances comme les albuminoïdes et surtout les graisses.

L'insuline est, aujourd'hui, le traitement de fond du diabète consomptif et le traitement héroïque du coma diabétique.

Il semble, en outre, d'après les travaux de SHEPARTSON, que l'insuline aurait encore une action favorisante sur la diminution du taux de la cho-

lestérinémie du sang, souvent élevée chez ces malades.

D'autre part, pour BASTAI et DEGLOTTI, l'hypo-insulinémie provoquerait de la part de la parathyroïde qui serait son antagoniste, l'augmentation de ses sécrétions internes qui entraînerait des troubles de métabolisme calcique avec calcification secondaire de la média vasculaire.

On pourrait alors incriminer la déficience de la sécrétion interne du pancréas et l'hypo-insulinémie qui en résulte, non seulement dans la pathogénie du diabète lui-même, ce qui était déjà bien mis en lumière par de nombreux travaux, mais encore dans la pathogénie des lésions artérielles. Car si, dans la production de ces lésions, la glycémie pourrait être l'agent provocateur déterminant l'irritation chronique des parois vasculaires, l'hypercholestérinémie serait responsable de l'infiltration cholestérinique de l'endartère. Or, l'insuline, en combattant la glycémie et la cholestérinémie, et en favorisant la combustion des graisses, pourrait mettre ces malades à l'abri des altérations vasculaires redoutables.

La statistique de SHAPARSON semble donner une preuve clinique à cette manière de voir; car, en administrant à tous ses diabétiques l'insuline à titre préventif, il a vu tomber, chez ses malades, la fréquence des artérites et des gangrènes.

FOIE. — Le rôle du foie dans la genèse des lésions artérielles serait triple. L'altération anatomique ou simplement fonctionnelle de son parenchyme paraît être fréquente chez les diabétiques; on a même voulu décrire des diabètes hépatiques.

En premier lieu, le foie joue un rôle important comme organe glyco-régulateur. Il emmagasine le glucose sous forme de glycogène pour les

transformer ensuite, au fur et à mesure des besoins de l'organisme, en glucose. Il n'est peut-être pas le seul organe qui est doué de cette fonction, les muscles et certains viscères seraient capables de faire la même chose, mais ce phénomène se passe avec une plus grande intensité au niveau du foie.

D'autre part, la déficience de cet organe n'arrêterait plus certains poisons organiques sous forme de complexes glycoroniques et l'accumulation de ces poisons dans le sang des diabétiques provoquerait l'irritation chronique des tuniques vasculaires (BOUYSET).

En dernier lieu, le foie est un organe éliminateur de la cholestérine qu'il fait passer mélangé à la bile dans l'intestin. L'altération du parenchyme hépatique peut donc être responsable de l'hypercholestérinémie.

En résumé, le rôle du foie dans la genèse des lésions artérielles peut être triple : comme facteur de l'hyperglycémie, de l'hypercholestérinémie, et des déchets organiques. Tous trois ayant une action néfaste sur l'endartère.

THYROÏDE. — SHAPIRO (*Endocrinology*, 1927), en publiant les résultats de ses travaux expérimentaux sur les rapports de certaines glandes endocrines dans le développement de l'artério-sclérose, souligne les faits suivants :

La cholestérinémie jouerait un rôle important dans le développement des lésions de l'intima vasculaire. Le dépôt de la cholestérine serait toujours précédé de la hypercholestérinémie. En injectant au lapin une solution huileuse de cholestérine, il a constaté l'apparition d'un athérome au bout de quatre mois. D'autre part, en réséquant, chez des animaux soumis à ces traitements, les différentes glandes endocrines, il

a constaté que l'ablation de la thyroïde surtout augmenterait la cholestérinémie et le développement de l'athérome. La rate et les glandes génitales auraient le même rôle, mais moins prononcé. Par contre, l'ablation des surrénales ne provoquerait aucun athérome.

M. LABBÉ cite quelques cas de diabète thyroïdien, chez des malades atteints de maladie de Basedow. Les épreuves de la glycosurie alimentaire provoquée ou celles de l'hyperglycémie alimentaire seraient, souvent, positives chez ces malades, indiquant l'existence d'un trouble glyco-régulateur. Parfois, on noterait même, chez ces malades, l'apparition de glycosurie transitoire ou même d'un diabète vrai. Ce diabète serait alors souvent grave, accompagné d'une dénutrition azotée et d'acidose.

Ces données restent à confirmer.

PARATHYROÏDE. — BASTAI et DEGLOTTI (1933), en pratiquant la parathyroïdectomie partielle chez un diabétique de 55 ans, présentant des ulcérations nécrotiques du pied (4^e et 5^e orteil), chez lesquels le traitement insulinique et le traitement local n'ont pas pu arrêter l'extension des lésions, ont vu ces deux plaies guérir à la suite de cette opération. Ces malades présentaient avant l'opération une calcémie de 18 centigr. par litre; la pédieuse était imperceptible, les pieds étaient pâles et froids, l'indice oscillométrique de la jambe était de 4. Après l'opération, ils ont vu, comme résultats immédiats : réchauffement du pied, disparition des douleurs, sudation, la calcémie est tombée brusquement à 12 centigr.; l'indice oscillométrique monté à 5,5 et les pulsations à la pédieuse sont réapparues.

Ils rendent les parathyroïdes responsables des troubles du métabolisme calcique dans l'organisme, avec dérèglement du système neuro-végétatif, étant donné que le bon fonctionnement de ce dernier dépend de

l'équilibre électrolytique où le rôle de l'ion calcique paraît très important.

La hyperparathyroïdie influencerait donc la contractibilité vasculaire de deux façons : d'une part, par la stimulation de la surrénale et l'hyperadrénalinémie qui en résulterait; d'autre part, par l'hypertonie du sympathique périvasculaire qui résulterait du trouble du système neuro-végétatif et du métabolisme calcique.

L'adrénalinémie et l'hypertonie du sympathique périvasculaire seraient responsables des angiospasmes si fréquents chez les diabétiques et que les auteurs considèrent comme le premier facteur déterminant l'endartérite diabétique.

Nous avons déjà indiqué, dans la partie historique, par la réplique donnée par PESCI, combien les données pathogéniques de ces deux auteurs sont hypothétiques et ne coïncident pas toujours avec les faits expérimentaux et cliniques.

LA SURRÉNALE. — Chaque diabétique semble avoir son propre coefficient adrénalinique. VAN NOORDEN insistait sur l'intervention des capsules surrénales dans le diabète. Il voulait même expliquer le diabète par une production exagérée de l'adrénaline. Cette adrénalinémie provoquerait une hyperglycémie, la fixation du calcium et le spasme artériel.

BASTAI et DEGLOTTI attribuent aussi à l'adrénalinémie un rôle important dans la production des spasmes vasculaires chez les diabétiques. Ces spasmes vasculaires seraient, pour les deux auteurs, à la base même des lésions endartéritiques et de l'hypertension fréquente rencontrée chez ces malades. Comme nous l'avons déjà dit plus haut, cette hyperadrénalinémie serait déclenchée par une hyperparathyroïdie, elle-même conditionnée par l'hypo-insulinémie.

PESCI estime aussi que si un élément humoral doit

être incriminé dans la pathogénèse de l'artérite diabétique, ce n'est autre chose que l'hyperfonction de la capsule surrénale. Il rend responsable l'adrénalinémie ou plus exactement la névadrinémie des spasmes vasculaires.

L'irradiation de la surrénale pratiquée dernièrement dans les cas d'artérite et de gangrène chez les diabétiques aurait précisément pour but de diminuer l'adrénalinémie et faire cesser l'angiospasme.

Car c'est l'angiospasme, pour PESCI qui déterminerait tantôt la claudication intermittente et les douleurs de décubitus, d'autres fois, la gangrène superficielle de type RAYNAUD ou la gangrène ischémique du type sénile.

L'adrinalinémie agirait sur le vaso-moteur par son action sympathicotonique. Cette adrinalinémie chez les diabétiques ne serait pas causée, pour PESCI, par les hyperparathyroïdies comme le voulaient BASTAI et DEGLOTTI, mais par une plus grande concentration de l'acide carbonique dans le sang qui aurait une action stimulante directe sur les centres adrénalino-sécréteurs et vaso-compresseurs, ce qui provoquerait l'hypertension.

RÔLE DE L'ACIDOSE. — Pour certains auteurs (KEMPERER, LABBÉ, HEITZ), le diabétique acidotique serait particulièrement exposé aux artérites et les gangrènes. L'acidose précipiterait l'apparition et l'évolution de ces complications chez les diabétiques.

Le rôle important des dépôts d'acides gras dans l'endartère, dans la pathogénie des altérations vasculaires qu'il jouerait en déterminant une acidose locale tissulaire était dernièrement soutenu par notre maître, M. le Professeur RATHERY et DOUBROW, à propos d'une étude histochimique et pathogénique publiée à la Société de Biologie (1933).

RECHERCHES PERSONNELLES

CHAPITRE III

Aperçu technique

concernant l'étude histo-chimique des graisses

Il existe une série de colorants dont la solubilité dans les corps gras est supérieure à leur solubilité dans l'eau et les alcools faibles. C'est donc une simple question de diffusion physique qui règle la colorabilité des graisses par les substances de ce genre. Le type en est le Soudan III.

Dans ces derniers temps, les propriétés physiques des corps gras ont été très complètement explorées à l'aide de ce colorant et de ses analogues, notamment par M. POLICARD et ses élèves (TRICKOWITCH, HADJALOF, ZVEIBAUM et MANGENOT). Plus récemment, ce sont les remarquables travaux de POL GÉRARD, de Bruxelles, et tout particulièrement ceux de son élève LISON, qui ont contribué à mettre au point la portée exacte des techniques auxquelles les histologistes peuvent s'adresser à l'heure actuelle.

Les corps gras soudanophiles ont un comportement différent, soit, après chromisation, soit vis-à-vis de l'acide osmique en présence d'un oxydant (de l'acide chromique par exemple), soit à l'égard des formations

des laques hématoxiliniques, après fixation par des sels de cuivre. C'est le principe de la méthode de FISCHLER. Enfin les comportements des différents corps gras vis-à-vis du sulfate du Bleu de Nil (réaction de SMITH) permet de différencier aussi certains groupes de lipides.

Il faut bien savoir que si la coloration par le Soudan est spécifique des corps gras, elle ne permet qu'un bilan global qui établit l'étendue de la surcharge graisseuse sans préjugé, en aucune façon, de la nature chimique de celle-ci. Ici alors, les différents colorants prennent l'importance de véritables méthodes histo-chimiques, mais elles ne permettent que de circonscrire le problème en faisant préciser l'existence de telle classe de lipides, mais non pas d'identifier des substances chimiques définies. C'est le recoupement des différentes méthodes qui conduit en dernière analyse à cette conclusion que tel corps est constitué par un lipide défini parce que dans la gamme des réactions que l'on avait pratiquées, certaines seulement ont été caractéristiques de tel ou tel ensemble de corps gras. Mais ici encore, on ne peut acquérir la certitude que lorsque l'examen chimique, fait par les méthodes précises de la chimie organique, a corroboré le résultat fourni par l'ensemble de méthodes histo-chimiques.

Enfin les caractères optiques des lipides en particulier leur comportement à l'égard de la lumière polarisée présentent un mode d'exploration particulièrement précieux, car ils permettent de mettre en évidence des sphérocristaux des cholestérides.

On pourrait même supposer que cette méthode aurait une signification beaucoup plus grande, car le point de fusion et d'éclairement des sphérocristaux est déjà défini pour un grand nombre de cholestérides.

Malheureusement, il est exceptionnel de rencontrer

des cholestérides purs dans les tissus vivants. Dans l'immense majorité des cas, on trouve des mélanges de différents corps gras, il est donc tout à fait illusoire de pouvoir explorer, même à l'aide d'un appareil thermo-électrique, la composition chimique des cholestérides tissulaires.

En principe donc plusieurs méthodes doivent être appliquées. Elles permettent du moins de circonscrire le problème et de juger si dans l'ensemble on a quelque chance de se trouver en présence de tel ou tel corps gras. Une coloration rose franc par exemple, par le sulfate de bleu de Nil permet de dire qu'on est en présence de glycérides non saturés, la formation cristalline en aiguille incolore à la température ordinaire, faiblement colorée à l'étuve à 60° donnant une réaction de Fischler positive, prenant le bleu avec le sulfate de bleu de Nil à chaud, fera pencher la balance du côté des acides gras libres ; mais il ne faut pas oublier que ceux-ci peuvent se trouver dans leurs formes combinées phospho ou glyco-lipines, voire même en état de savons calcaires. La plus élémentaire prudence engagera dans ce cas de demander au chimiste un dosage qui éclairera d'une façon singulièrement significative les résultats obtenus par la méthode histo-chimique.

Nous ne croyons pas qu'en matière de l'étude des corps gras, il faille verser dans un pessimisme outrancier qui tendrait à refuser toute signification aux constatations faites aujourd'hui encore par les méthodes classiques.

CHAPITRE IV

Observations cliniques de huit malades diabétiques atteints de gangrène des membres inférieurs avec examen microscopique et histo-chimique des artères prélevées.

OBSERVATION I

S... E... (66 ans). Entre le 9 octobre 1934. Salle Vulpian.

Le malade, diabétique reconnu, entre dans le service pour une gangrène localisée au pied gauche.

L'histoire de son diabète remonte au mois de février 1934. Le malade s'aperçoit à cette date de l'existence d'une petite plaie au niveau de son deuxième orteil gauche en forme d'un petit trou grand comme une tête d'épingle. Il se soigne lui-même, mais en voyant que la plaie tarde à guérir, il va voir son médecin. Une analyse d'urine pratiquée par celui-ci montre la présence de sucre. Le médecin lui prescrit un régime composé de graisses de toute sorte, il supprime le pain, les pommes de terre, les pâtes et d'autres féculents et lui donne des cachets dont il lui est impossible de préciser la nature. Le médecin pratique plusieurs dosages du sucre urinaire et constate grâce au régime et aux cachets prescrits une diminution notable de la glycosurie; il communique ses résultats au malade et comme la plaie du pied était en train de se cicatriser, celui-ci s'est senti complètement satisfait.

Du mois de février jusqu'au mois d'octobre, le malade suit le régime prescrit.

C'est vers la moitié du mois de septembre qu'il constate la présence d'une plaie crevassée au niveau du talon gauche absolument indolore.

Il se soigne lui-même par des pansements humides. Mais il y a quinze jours environ, une nouvelle plaie semblable apparaît au niveau du bord interne du gros orteil gauche et c'est à la suite de cela qu'il entre dans le service.

A l'examen, le pied gauche montre l'existence de deux plaies situées l'une au niveau du talon, l'autre au niveau de la face interne de l'articulation métatarso-phalangienne du gros orteil. Il y a une collection purulente sous-cutanée s'étendant en surface sur une longueur de 4 à 5 cm.

Tour à tour on note une zone étendue rouge violacée qui envahit tout le gros orteil et en arrière s'étend jusqu'à la partie moyenne du pied. Elle empiète sur la plante du pied jusqu'au bord externe. On note en plus une élévation de la température locale du gros orteil. Les battements de la pédieuse ne sont pas perceptibles, mais la sensibilité locale n'est pas exagérée. Le malade ne se plaint d'aucune douleur dans le pied; dans la jambe, on note plutôt un certain degré d'anesthésie locale. L'examen oscillométrique des membres inférieurs donne les résultats suivants :

Chevile droite	oscillation de	1
Chevile gauche	—	2
Au-dessous du genou gauche..	—	13
Au-dessous du genou droit ..	—	4

Par ailleurs, rien au cœur, tension de 15-8, foie et rate semblent normaux, réflexes tendineux et oculaires conservés.

L'examen de laboratoire donne les résultats suivants :

Urine : présence du sucre et des corps acétoniques.

Sang : glycémie 2,74. Urée sanguine 0,50.

Analyse du pus : polynucléaires altérés. Nombreux sta-phylocoques.

Le 20 novembre : localement pas d'amélioration. Pas

de tendance à limitation du processus gangréneux. Le pied continue à suppurer. On adresse le malade au chirurgien.

Le malade a été opéré le 22 novembre. Amputation de la jambe au lieu d'élection avec deux lambeaux : antérieur court et postérieur long. Les artères de la section sont atéromateuses. Fermeture partielle de la plaie opératoire.

Le 25 novembre, sphacèle du lambeau.

Le 26 novembre, deuxième intervention chirurgicale. Amputation de la cuisse au tiers supérieur. Les tranches saignent bien. Drainage par une lame de caoutchouc. Suture de l'aponévrose musculaire et de la peau.

EXAMEN MICROSCOPIQUE. — Artère tibiale postérieure. Coupe à la paraffine, coloration hémateïne-éosine.

1° Fragment : Épaississement concentrique de l'endartère formé par un tissu conjonctif organisé, encore riche en éléments cellulaires. Par places : des petits capillaires néoformés.

La limitante élastique interne n'est pas visible sur cette coupe.

La média très réduite contient de nombreuses zones inflammatoires constituées par des petites cellules rondes, des cellules fusiformes, ainsi que des gros macrophages remplis d'un pigment brun. De place en place, on trouve aussi des macrophages criblés de vacuoles (probablement des corps gras dissous) et des mottes légèrement hémateïnophiles, vestiges probables des savons calcaires.

2° Fragment : l'endartère contient des néoformations oblitérantes constituées par un tissu conjonctif fibrillaire dense dans lequel se trouvent des amas cellulaires de type polyblastes et macrophages : les uns remplis de pigment ocre, les autres présentant un protoplasma vacuolaire correspondant probablement à des graisses dissoutes. On peut même trouver des plasmods multinucléés rappelant certaines cellules

géantes à corps étranger. Enfin, par place, on peut trouver quelques petits capillaires néoformés.

La limitante élastique interne est bien conservée et présente par place quelques dédoublements et des clivages.

Dans la média, on peut noter une infiltration des petites cellules rondes, mais sur la coupe examinée, il n'y a pas de plaques calcaires.

Les coupes à la congélation :

Coloration : soudan III-hématéine.

1° *Fragment* : La lumière vasculaire est réduite à un orifice déchiqueté qui ne dépasse guère le 1/10^e de l'air vasculaire.

L'intima présente des bourgeons tissulaires dont le 1/4 environ est formé par un tissu conjonctif jeune, tandis que dans le reste se trouve une énorme masse de corps gras soudanophiles, parsemée d'innombrables aiguilles extrêmement fines et incolores.

La limitante élastique interne est bien conservée.

La média présente par place une importante infiltration des petites cellules rondes et des corps gras, dans un seul endroit une petite plaque calcaire.

L'adventice présente de nombreux capillaires entourés des manchons lymphocytaires.

2° *Fragment* : En plus des lésions déjà notées, on trouve dans l'intima, des plaques de corps sudanophiles infiltrant la partie avoisinante la limitante élastique interne et, par ailleurs, dans le tissu conjonctif jeune, on trouve par place des magnifiques réseaux fibrocytaires où les prolongements cellulaires sont admirablement dessinés par les graisses soudanophiles très abondantes dans le protoplasma.

Coloration au sulfate de bleu de Nil. Dans l'intima, on constate que le fond du tissu conjonctif lâche, précédemment décrit, est infiltré par une substance mauve, homogène dans laquelle s'épanouissent des

cellules infiltrées des graisses, colorées en bleu franc. Ailleurs on voit des faisceaux de cristaux, incolores dans cette partie de la coupe. Des mottes de corps gras se trouvent par place réunis et leur coloration varie du bleu franc au mauve pâle, passant par tous les intermédiaires. Dans cette partie de la coupe, les formations cristallines aciculées, réunies en faisceaux, sont beaucoup moins nombreuses.

La limitante élastique interne paraît intacte.

Dans la média, rien de particulier à noter.

Dans l'adventice, on trouve des petits vaisseaux entourés des manchons de petites cellules rondes : des plages de graisses neutres, des corps gras colorés par le sulfate du bleu de Nil. Dans un endroit, on aperçoit un tronc nerveux dont l'enveloppe myélinique est très irrégulièrement répartie, comme on les constate quelquefois dans les nerfs en état de dégénérescence wallérienne.

A la lumière polarisée, on note la présence de nombreux sphérocristaux dans l'intima, situées dans les zones topographiquement superposables à celles où on vient de noter les faisceaux des cristaux incolores.

Réaction de Fischler positive.

OBSERVATION II

V... (67 ans). Entre le 25 février 1935. (Salle Charcot).

Le malade est amené d'urgence, le soir. Température 40°. Pouls 480. Délire. A l'examen du pied on note une énorme tuméfaction du gros orteil droit qui est sphacélique et noir. L'ongle se détache. L'œdème s'étend tout autour et remonte sur l'avant pied. L'examen des urines montre la présence de sucre et d'albumine. On injecte au malade de l'insuline. Le malade ne récupère pas sa lucidité. Le lendemain la température est à 40° ; l'état général grave. Il succombe dans la même journée.

Les renseignements que nous avons pu recueillir sont les suivants : le malade était diabétique depuis 10 ans. En juin 1934, il présentait une gangrène du pied gauche localisée au gros orteil. On a été obligé d'enlever cet orteil. Au mois d'août de la même année, le malade s'est blessé au pied droit; la plaie ne se cicatrisait pas. Le malade ne voulait pas consulter un médecin. Il y a quelques jours seulement une aggravation locale est survenue. Et c'est seulement l'état général très grave qui a finalement décidé les siens à l'amener d'urgence à l'hôpital.

Examen microscopique. — Tibiale postérieure.

Coupe à la paraffine ; coloration : hématine-éosine.

Dans l'ensemble, la coupe présente la tibiale postérieure avec deux petites branches artériolaires musculaires. La tibiale montrant une lumière rétrécie pyriforme.

L'intima forme deux saillies importantes qui sont constituées par un tissu œdémateux fénêtré, dans lequel on trouve des fibroblastes, tantôt isolés, allongés, tantôt anastomosés. Le fonds de la substance fondamentale est représenté par un amas de fibrilles légèrement éosinophiles dans lesquelles se trouve enchassée une substance homogène légèrement hémateïnophile comme on en constate dans certains œdèmes gélatiniformes de la substance préosseuse par exemple ou dans certaines substances chondroïdes des grosses artères.

Par places, on trouve des petites hémorragies dans le tissu néoformé, mais pas de nodules inflammatoires.

La média présente dans plusieurs endroits des plaques calcaires sans que l'on puisse trouver de formations osseuses. Par ailleurs, les fibres musculaires semblent bien conservées.

Les deux petites branches artériolaires présentent une oblitération beaucoup plus importante.

Dans la première, la lumière est réduite à un sim-

ple espace triangulaire, ne représentant que la 5^e de l'aire du vaisseau.

La seconde est complètement oblitérée.

Sur la coupe, à la congélation colorée par le Soudan III, l'intima de la tibiale postérieure présente d'abord un amas presque ininterrompu de corps gras plaqués immédiatement contre la limitante élastique interne, puis elle forme deux saillies où l'on peut constater aussi d'abondants corps gras, les uns intracellulaires, les autres dispersés dans la substance fondamentale. En dehors de ces saillies, la substance fondamentale est relativement pauvre en graisses qui, ici, se trouvent presque exclusivement à l'intérieur de fibroblastes. Dans certains endroits, on peut constater un réseau fibrocytaire anastomosé de Melendorf particulièrement net; ces anastomoses sont bien dessinées par des coulées graisseuses soudanophiles.

La média présente dans un endroit une zone ostéogène infiltrée par des savons calcaires, entourée d'une couche de graisse ayant pris une couleur violette par le sulfate du bleu de Nil. On peut se rendre compte que sur ces coupes, ces éléments s'étendent encore dans la média où existe d'ailleurs un fin réseau penicilé de fibres élastiques provenant surtout de la limitante élastique interne.

Dans les deux petites branches musculaires, les lésions de l'intima sont beaucoup plus étendues. L'une d'entre elles, celle qui conserve encore la lumière, présente dans l'endartère, de nombreux blocs colorés en bleu franc, d'autres ayant conservé une coloration violacée ou rose, enfin de nombreuses masses cristallines incolores. Ces masses sont moins abondantes que les masses colorées par le sulfate de Bleu de Nil. Il faut noter ici une particularité intéressante, c'est la diffusion de ces corps gras en dehors de la limitante élastique interne dans la média où ils forment un nodule bien individualisé.

Enfin la deuxième artériole est complètement oblitérée et présente une vaste plaque encerclée par la limitante élastique interne, dans laquelle alternent des éléments fortement colorés en bleu, d'autres rose-violet, enfin de gros blocs sphériques, réfringents, incolores.

A la lumière polarisée, on constate dans l'artère principale, de nombreux cristaux aciculés biréfringents et de place en place des sphéro-cristaux typiques. Mais dans les artérioles, les sphéro-cristaux biréfringents sont plus abondants, de sorte qu'on peut trouver des plages entières parsemées par de véritables constellations de magnifiques croix de polarisation indiquant la présence des cholestérides.

Réaction de Fischler positive.

OBSERVATION III

B... (60 ans). Entre le 9 mars 1934. (Salle Charcot).

Le malade est admis d'urgence dans le service, le 9 mars au soir pour une infection aiguë du membre inférieur droit. Depuis longtemps déjà cet homme était porteur de varices, d'ulcères variqueux et présentait de l'œdème de la jambe, mais ne s'en inquiétait pas et se contentait de porter une bande élastique autour de son membre inférieur.

C'est le 2 mars que sont apparus les premiers signes infectieux, l'œdème, les douleurs et la fièvre.

Pourtant le malade s'obstine à marcher et ce n'est que le 7 mars que l'intensité des douleurs et de l'œdème l'obligent à s'aliter. Le lendemain, 8 mars, il se décide à enlever sa bande et découvre au-dessous d'elle, à la partie moyenne du tibia, une plaie par où s'écoule une sérosité sanglante et purulente.

Les douleurs, la fièvre persistent et le malade entre dans le service le 9 mars.

Examen du 9 mars : tout le membre inférieur droit,

du pied jusqu'à l'aîne est le siège d'une augmentation de volume considérable. La peau est rouge, chaude, douloureuse.

Un réseau de trainées lymphangitiques s'y dessine et elle est distendue par un œdème diffus. Tous ces symptômes prédominent à la partie moyenne du tibia où on constate, en plus, la présence des phlyctènes remplies de sérosité louche, les unes intactes, les autres ouvertes, d'odeur fétide.

On note également à la face externe du cou du pied une tuméfaction plus intense et plus douloureuse.

A la palpation, on sent l'infiltration œdémateuse. La crépitation gazeuse n'est pas perçue. Enfin, dans le pli inguinal existe une petite ulcération.

Le membre inférieur gauche ne présente aucun symptôme infectieux, mais est le siège de troubles trophiques surtout localisés à la jambe : peau sèche, rugueuse, squameuse, teintée d'une pigmentation brunâtre.

L'état général est moins atteint que le ferait attendre les lésions locales aussi accentuées. Le facies est coloré, pas plombé. La langue est saburrale, mais humide.

La température est à 38°8.

Les bruits du cœur sont un peu assourdis, mais réguliers. La tension artérielle est de 13 1/2-6.

Les poumons, le foie, la rate ne présentent rien d'anormal.

Les urines foncées contiennent de l'albumine, mais pas de sucre (et elles n'en contiendront jamais).

L'examen bactériologique qui était pratiqué sur le contenu de la phlyctène donnait le résultat suivant : rares polynucléaires peu altérés, quelques cocci groupés en chaînettes ; Gramm + ; aspect de streptocoque.

L'azotémie était de 1 gr. 55.

Un traitement énergétique fut aussitôt institué.

Saignée de 350 cc. Propidon 3 cc. Sérum antistreptococcique de Vincent 30 cc. Intramusculaire. Badigeonnage de la cuisse au bleu de méthylène. Pansement au sérum antigangréneux sur la phlyctène.

Le lendemain, 10 mars, l'état local semble s'être un peu

amélioré, les plaies présentent un meilleur aspect. Mais le pied est encore tuméfié et on y note des nodules purulents.

Examen du sang : glycémie 2 gr. 30; azotémie 1 gr. 80.

Examen des urines : albumine +; sucre 0.

Traitement : injections intramusculaires de 40 cc. du sérum antigangréneux et 30 cc. du sérum de Vincent.

11 mars : examen des urines : albumine +; sucre 0.

Même traitement. Etat stationnaire.

12 mars : azotémie : 1 gr. 70.

On injecte 3 cc. de propidon.

On constate la formation des escharres noires au niveau des plaies.

13 mars : l'examen des urines : albumine 0, sucre 0.

Examen du sang : azotémie 1 gr. 90; glycémie 3 gr. 10.

Traitement : on injecte 10 unités d'insuline.

14 mars : examen des urines : albumine 0; sucre 0.

Traitement : on injecte au malade 20 unités d'insuline en deux fois.

Les escharres s'étendent à la partie moyenne du tibia et au cou du pied.

15 mars : l'examen des urines : albumine 0; sucre 0.

Traitement : on injecte au malade 20 cc. d'insuline en deux fois. 30 cc. de sérum de Vincent, 4 cc. de propidon.

16 mars : examen des urines : albumine 0; sucre 0.

On injecte 20 cc. d'insuline en deux fois, 20 cc. de sérum de Vincent.

Examen du sang : azotémie 0,99; sucre libre 1,10; sucre protéidique 2,65. Réserve alcaline en vol. de CO₂ 38; Ph 7,30. Chlore plasmatique 3,69. Chlore globulaire 1,30.

17 mars : le malade reçoit 20 cc. de sérum de Vincent.

20 mars : examen des urines : albumine 0; sucre 0.

Examen du sang : azotémie 0 gr. 50; glycémie 1 gr. 28.

Grosse amélioration de l'état général, mais la température oscille toujours entre 38 et 39.

Localement le pied et la jambe sont le siège de volumineuses escharres noirâtres, mettant à nu les masses musculaires qui tendent à s'éliminer.

21 mars : l'état général est bon, l'infection bien locali-

sée et l'on confie le malade au chirurgien, M. BANZET, pour l'amputation du membre gangréneux. L'amputation est pratiquée au niveau de la région moyenne de la cuisse; on laisse la plaie ouverte largement béante.

Les suites opératoires sont normales. La température s'abaisse progressivement jusqu'à la normale.

A aucun moment les urines n'ont renfermé ni sucre ni albumine.

Le malade quitte l'hôpital le 2 juillet.

Examen microscopique : Artère tibiale postérieure.

Coupe à la congélation. Coloration soudan III. Hématéine.

L'endartère présente par place des petites saillies d'un tissu œdémateux dans laquelle s'épanouissent des cellules à protoplasme fortement chargé de corps gras. Mais ici on assiste en même temps à une rétraction et une condensation protoplasmique, de sorte que ces éléments se présentent comme des cellules isolées, plaquées dans la substance fondamentale conjonctive ambiante, mais sans former de réseaux fibrocytaires.

On n'arrive pas à individualiser la limitante élastique interne, car presque sans transition on tombe dans une zone inflammatoire, siégeant en pleine média et poussant des prolongements à travers la limitante élastique interne effondrée, dans l'endartère.

Dans la média, on trouve des plaques calcaires infiltrées de savons ainsi que de volumineuses plages graisseuses.

L'adventice ne présente rien de particulier.

Coloration au sulfate de bleu de Nil. Tous les corps gras sont uniformément colorés en bleu marine.

A la lumière polarisée, on ne note pas la présence de sphérocristaux.

Réaction de Fischler positive.

OBSERVATION IV

M... J... (76 ans). Entre le 6 décembre 1933, salle Charcot.

Le malade entre pour un œdème des pieds. Cet œdème prédomine du côté droit. Il est rose, douloureux et empêche le malade de marcher. Le malade se plaint de douleurs lancinantes survenant dans la journée et surtout dans la nuit, quand il est au lit; c'est seulement en mettant son pied hors du lit qu'il serait un peu soulagé.

Son diabète était diagnostiqué par hasard, il y a douze ans, à l'occasion d'un anthrax du cou et de l'aisselle. On lui a fait alors un examen des urines et on a trouvé du sucre. Il a reçu une dizaine d'injections d'insuline. Puis il prenait des pilules pendant deux ans.

Les douleurs et l'œdème qu'il présente au cou du pied et au pied datent de 5 ans. Ils ont débuté au mollet et sont descendus au pied. Il présentait alors une claudication intermittente typique qui a disparue actuellement.

A l'examen du membre inférieur droit, on remarque sur la malléole externe, une croûte entourée d'une zone érythémateuse, douloureuse spontanément et à la pression.

A la face interne du gros orteil, l'épiderme est raccorni et présente une croûte douloureuse; l'ongle est hypertrophié et déformé.

A la plante du pied sur le prolongement du deuxième orteil, la plante présente un épaissement, douloureux à la pression; à côté de cette zone, l'épiderme semble se décoller et laisse sourdre du pus.

L'examen oscillométrique donne les résultats suivants :

Cheville droite.....	oscillations de	1/2
Cheville gauche	—	0
Au-dessous du genou gauche..	—	1
Au-dessous du genou droit ..	—	2

L'examen du cœur ne révèle rien de particulier. Tension 17-6. Poumons et foie semblent normaux.

L'examen du sang : glycémie 1 gr. 71; urée 0 gr. 50.

L'examen des urines montre la présence du sucre et d'acétone.

On met le malade au régime : viande 150 gr.; pommes de terre 300 gr.; lait 250 gr.; œufs, 6; beurre 50 gr.; vin 50 gr.

Il reçoit les deux premiers jours 1 cc. d'insuline par jour.

Localement sérum antigangréneux.

On augmente les cinq jours suivants les doses d'insuline à 1 1/2, 2 1/2 et 3 cc. en deux fois dans la journée.

1^{er} janvier : pas d'amélioration au point de vue local.

Le malade reçoit du 1^{er} au 30 janvier : 4 cc. d'insuline par jour en 3 fois.

1^{er} février : vu l'état local grave on passe le malade en chirurgie et une amputation de la cuisse au tiers supérieur est pratiquée.

EXAMEN MICROSCOPIQUE : Tibiale postérieure. Deux prélèvements.

Premier fragment: Coupe à la paraffine. Coloration: hémateïne-éosine. La lumière vasculaire semble réduite à un petit pertuit. L'intima épaissie est occupée par un tissu néoformé constitué par des faisceaux collagènes parsemés par de nombreux néo-vaisseaux de tout calibre, avec persistance d'un nodule inflammatoire encore en pleine évolution, plaqué contre la limitante élastique interne.

La limitante élastique interne, bien visible sur toute l'étendue, présente, par place, des clivages.

La musculature montre des trousseaux de muscles lisses raréfiés, dissociés çà et là par des nodules inflammatoires constitués par des amas de cellules rondes. Dans un endroit, on peut constater une surface déchiquetée remplie de petits débris violet foncé, hémateïnophiles, vestiges manifestes d'une plaque calcaire existant à ce niveau.

L'adventice à part d'un œdème plus ou moins marqué du tissu conjonctif lâche, n'a rien de particulier.

Sur des coupes congelées colorées par le soudan III et l'hématéine, on peut constater à l'intérieur de la lumière, des vastes plages de tissus néoformés, faisant une saillie irrégulière et constituées par un tissu riche en fibroblastes. Mais on peut encore reconnaître différents polyblastes arrondis quelques uns remplis de gouttelettes graisseuses. Par ailleurs, dans ce tissu néoformé, on trouve des plages où les corps gras sont très abondants, les uns intracellulaires, les autres infiltrant les tissus interstitiels.

Dans la musculieuse, ça et là, on peut constater des petites gouttelettes graisseuses plus abondantes dans les petits nodules inflammatoires ; enfin de grosses gouttelettes graisseuses se trouvant au niveau des plaques calcaires siégeant dans la média.

Dans l'adventice, on constate la présence de corps gras banaux.

Deuxième fragment : Présente un thrombus organisé ; par places, infiltré de graisse, ailleurs formé encore par les cellules fibroblastiques pauvres en éléments gras. Par contre la musculieuse épaissie présente des lésions inflammatoires importantes avec, par place, des plaques calcaires et de vastes infiltrations de corps gras.

Sur les coupes congelées colorées par le sulfate de bleu de Nil, la grande majorité de ceux-ci est colorée en bleu franc. De place en place cependant, on trouve encore la coloration rose pâle, violacée, tantôt sous forme de gouttelette, tantôt s'infiltrant en plages plus ou moins diffuses entre les éléments plus électivement colorés par le bleu. Réaction de Fischler positive.

A la lumière polarisée, on peut constater, ça et là, des sphéro-cristaux caractéristiques. Leur abondance est faible par rapport à la quantité des corps gras

soudanophiles et de ceux colorés par le sulfate de bleu de Nil.

A la micro-incinération, on trouve dans l'endartère des cendres peu abondantes contenant surtout de l'oxyde de fer ; par contre dans la média on constate de vastes plages crayeuses denses, de cendres calcaires.

OBSERVATION V

M... entre le 11 décembre 1933, salle Charcot.

Admis d'urgence pour une gangrène de la jambe gauche. Etat général très grave. On le passe le lendemain en chirurgie. Une amputation haute de la cuisse est pratiquée. Le malade meurt dans la journée. On n'a pas pu obtenir de renseignements exacts concernant le début de son diabète, de sa maladie, de ses antécédents personnels.

L'examen de laboratoire pratiqué le jour d'entrée donnait les renseignements suivants :

Sang : sucre libre 1 gr. 82; sucre protéidique, 1 gr. 92; urée sanguine 0 gr. 55; lipides totaux 6 gr. 63; cholestérine 1 gr. 50; réserve alcaline 56,9.

Urines : on n'a pas trouvé de sucre ni dans les urines d'émission, ni dans les urines de 24 heures. Urée urinaire : 26 gr. ‰.

A l'autopsie on a trouvé une vaste thrombose qui occupait l'iliaque primitive gauche, l'iliaque externe gauche. La lumière de ces artères était complètement oblitérée et remplie par des caillots noirs. Toutes les branches collatérales de l'iliaque interne étaient aussi thrombosées. L'iliaque primitive droite était libre.

EXAMEN MICROSCOPIQUE. — Artère poplitée. On remarque une vaste thrombose non encore organisée en voie de suppuration.

Dans la média, dissociation des fibres musculaires.

Par places, infiltrations importantes par des sels calcaires, avec formation de véritables plaques.

La recherche des cholestérides à la lumière polarisée montrait une faible quantité dans l'intima.

Tibiale postérieure : coupe à la congélation.

Coloration au Soudan III hémateïne. La lumière vasculaire est très réduite ; dans la partie oblitérée, en face de la lumière encore persistante, énorme amas des corps gras soudanophiles.

Coloration au sulfate de bleu de Nil. L'intima présente une grande quantité de corps gras. Les uns rose foncé, d'autres bleu marine. Enfin de vastes plaques où ces différentes graisses colorées alternent avec des cristaux aciculés incolores.

A la lumière polarisée, on trouve une petite quantité de cholestérides dans l'intima.

Coupe à la paraffine ; coloration hémateïne-éosine.

L'intima épaissie par un tissu conjonctif néoformé. Aspect fibrillaire et œdémateux. Bonne conservation de la limitante élastique interne dédoublée par place.

Pas de lésion apparente de la média dans cette partie-là.

Il est intéressant à noter que l'examen microscopique du pancréas a montré des foyers hémorragiques interlangerhansien, le rein gauche et la rate des foyers d'infarctus, le foie des lésions infectieuses.

OBSERVATION VI

R... L..., (58 ans). Entre le 9 février 1933. Salle Vulpian.

Le malade entre pour un gros sphacèle du gros orteil gauche. Le début de son diabète remonte à 21 ans, à ce moment il présentait une crise de douleurs articulaires ; ces douleurs étaient assez vives, frappaient surtout les grosses articulations, ne s'accompagnaient pas de gros-

ses modifications locales et n'obligeaient pas le malade à interrompre son travail. Cette poussée articulaire a duré 15 jours environ; c'est à cette occasion que le malade avait fait examiner ses urines et qu'on y avait constaté la présence de sucre (60 gr. par 24 heures).

Il a suivi un régime avec restriction hydro-carbonée.

Depuis 4 ans, le malade se plaint de céphalée transitoire et quelquefois de vertiges. Il a perdu la plupart de ses dents. Sa vue a un peu baissé. Le malade a beaucoup maigri ces derniers temps. Il n'a jamais présenté de furoncle, de suppuration, de prurit.

Les examens successifs des urines ont permis de suivre l'évolution de son diabète. A plusieurs reprises la glycosurie était complètement absente.

L'ulcération sphacélique que le malade présente actuellement est apparue il y a quatre mois et a débuté par une toute petite phlyctène puis d'autres sont survenues et se sont ouvertes donnant naissance à une ulcération, à fond rouge bien limitée sans lymphangite adjacente. Le malade avait traité alors cette ulcération par la désinfection périphérique à l'éther et une pommade à l'insuline. Mais les choses se sont aggravées depuis. Il y a quelques jours la plaie a pris l'aspect franchement sphacélique se compliquant d'un peu de lymphangite et d'adénite très douloureuse. Le malade se décide alors à venir consulter à l'hôpital.

Antécédents familiaux : père mort à l'âge de 91 ans de vieillesse; mère morte à l'âge de 72 ans d'un cancer du foie, frères et sœurs bien portants; pas de parents diabétiques.

Antécédents personnels : pas de spécificité, pas de traumatisme violent. On note un certain degré d'intoxication éthylique et d'obésité.

Deux mois avant son entrée à l'hôpital, le malade présentait une ulcération analogue au niveau du gros orteil droit; cette ulcération a évolué spontanément vers la guérison dans l'espace de 15 jours.

A l'examen, le malade présente, au niveau de la face interne de la base du gros orteil gauche, une large ulcé-

ration circulaire de la taille d'une pièce de 2 francs. Le centre de cette ulcération est occupé à la partie supérieure par une zone sphacélique, noirâtre, sèche, qui occupe la moitié de l'ulcération.

La partie inférieure de l'ulcération est suintante, de coloration jaunâtre à fond irrégulier. Latéralement, cette ulcération est bien limitée et bordée du côté de la peau par une zone circulaire bleuâtre, large d'un demi-centimètre, qui suit exactement le contour de l'ulcération. A distance, la peau est un peu rouge, violacée, surtout à la partie dorsale du gros orteil, mais cette inflammation demeure limitée; on constate des trainées de lymphangite légère sur la face dorsale de l'avant-pied. L'ongle du gros orteil, épaissi, présente à sa moitié postérieure une coloration noirâtre.

L'examen de laboratoire pratiqué ce jour donne le résultat suivant :

Sang : glycémie 2 gr. 51; urée sanguine 0 gr. 33; cholestérine 1 gr. 21.

14 février : l'ulcération présente une coloration entièrement noirâtre. Le sphacèle qui était limité à la partie supérieure de l'ulcération s'étend aujourd'hui à toute sa surface. Le fond est suintant, il laisse couler une sérosité sanglante. Autour de l'ulcère on constate que l'orteil est devenu entièrement violacé. La lymphangite s'est étendue mais reste toujours limitée à la face dorsale du pied. Le malade se plaint de douleurs et d'insomnie.

14 février soir : apparition de deux petites zones violacées à la face plantaire de la taille d'une pièce d'un franc.

15 février : les trainées de lymphangites remontent vers la jambe. L'ulcération est devenue plus grande et de taille d'une pièce de 2 francs. L'esquarre qui était sèche s'humidifie et on voit apparaître des bulles.

L'examen oscillométrique donne les résultats suivants :

Cheville droite : oscillations de 2.

Cheville gauche : oscillations presque nulles.

Au-dessus du genou gauche : grandes oscillations.

Au-dessous du genou droit : oscillations faibles.

16 février : pas d'amélioration malgré les pansements au sérum anti-gangréneux. L'esquarre du gros orteil tend à s'étendre. La lymphangite s'étend sous la face plantaire du pied atteignant presque l'articulation tibio-tarsienne.

On décide de faire passer le malade en chirurgie.

L'opération est faite dans la même journée. Amputation au niveau du tiers supérieur de la jambe.

Le malade quitte l'hôpital le 10 juillet.

EXAMEN MACROSCOPIQUE. — Artère pédieuse perméable.

L'artère tibiale antérieure présente à une certaine distance du cou du pied, une oblitération sur une longueur de 5 à 6 centimètres.

La tibiale postérieure est le siège d'une oblitération de 12 cm. La partie imperméable du vaisseau présente deux segments, l'un couleur jaune citron, homogène, l'autre noirâtre, distendu. Au-dessus et au-dessous de la partie oblitérée, l'artère est perméable.

Examen microscopique : Tibiale postérieure. Importante prolifération de l'endartère obstruant le vaisseau.

Dans la média, la musculieuse se présente sous forme de cellules isolées noyées dans une atmosphère conjonctive dense. Présence de savons calcaires, de dépôts calciques et de vaisseaux néoformés.

Coupe à la congélation ; coloration par le sulfate bleu de Nil.

Dans l'intima proliférée, dépôt de graisses neutres sous forme de mottes irrégulières et des acides gras libres formant des longs cristaux effilés colorés en bleu foncé.

Dans l'adventice, on note la présence de graisses neutres, colorées en rose.

Coloration au soudan III. La partie interne de l'ad-

ventice est remplie de graisses soudanophiles qui sont très rares dans la média.

A la lumière polarisée, on note, dans l'intima, la présence de cristaux biréfringents et des éthers de cholestérine, mais en quantité relativement faible.

Réaction de Fischler positive.

OBSERVATION VII

A... (49 ans). Entré le 10 mai 1932. Salle Charcot.

Le malade entre pour un mal perforant plantaire.

La découverte de la glycosurie remonte au 28 mai 1928; il était alors âgé de 45 ans. A cette date le malade a été amputé de la jambe gauche; amputation au tiers moyen de la jambe nécessité par une plaie gangréneuse du gros orteil gauche. Cette plaie a débuté de la façon suivante .

Au mois de janvier 1928, le malade s'était piqué à la base plantaire du gros orteil gauche par un clou qui a traversé la chaussure. Il avait consulté alors un médecin qui lui a prescrit une poudre; en quelques jours la plaie s'est cicatrisée. Cependant, l'endroit est resté douloureux. Puis la peau est devenue violacée et une croutelle noirâtre, prenant l'aspect d'un durillon, est apparue. Mais le malade continuait à travailler. De temps en temps, les durillons se fissaient; le malade mettait alors de la poudre que lui avait indiqué le médecin et la plaie se refermait.

Au bout de 2 mois, comme les phénomènes persistaient, toujours, il retourne consulter son médecin qui le suit alors régulièrement pendant quelque temps.

Mais la croutelle noirâtre continuait à s'étendre; l'orteil devint rouge et enflé, l'œdème et la lymphangite commencèrent à gagner la face dorsale du pied et à l'occasion d'un bain de pieds une fissure se produisit sur la face dorsale de l'orteil par où le pus commence à couler.

Le médecin, voyant que la plaie a pris un mauvais aspect et que la lymphangite a commencé à gagner la

face plantaire du pied, envoie le malade, le 23 mai, à l'hôpital Saint-Joseph; le 28 mai, il est amputé. A cette occasion on fait une analyse d'urée qui montre la présence du sucre. Le malade a reçu, pendant 20 jours, 40 unités d'insuline par jour, en deux fois. Ensuite, il reste deux ans en convalescence, ne reçoit plus d'insuline et suit son régime très irrégulièrement; il présente toujours à cette époque de la glycosurie.

Après deux ans de convalescence, il se met à travailler comme marchand forain, mais voit son sucre urinaire augmenter.

Le 9 février 1933, il est entré à l'hôpital Saint-Antoine pour une plaie analogue à celle qu'il présente actuellement et qui occupait le même siège. On lui fait alors 40 unités d'insuline par jour, pendant 3 ou 4 jours, puis 20 unités, pendant un mois. La plaie s'est cicatrisée, et le 22 mai, il a quitté l'hôpital. Il recommence alors à ne plus suivre le régime prescrit.

Il y a trois mois, à la base du gros orteil droit sur la face plantaire du pied, il voit apparaître un petit sillon très douloureux à la marche. Puis des vésicules se forment à la périphérie de ce sillon; elles finissent par crever. La plaie commence à s'étendre et le malade se décide à aller à l'hôpital.

Antécédents généraux : en 1898, à la suite d'un accident de cheval, le malade a eu l'œil gonflé. On lui met deux sangsues pour faire désenfler son œil, mais la plaie suppure alors beaucoup et on retrouve encore actuellement deux cicatrices profondes adhérentes à l'os, l'une au niveau de la partie externe de l'arcade sourcilière gauche, l'autre à l'angle externe de l'œil gauche.

En 1901, le malade a eu une typhoïde pendant son service militaire en Algérie. En 1914, mobilisé, sous les drapeaux, il est blessé au genou dans la même année. La blessure s'est fermée en un mois et n'a pas suppuré.

Pas de spécificité.

Antécédents familiaux : sa femme est bien portante. Un fils de 24 ans, bien portant.

Examen fait le 10 mai :

A la base du gros orteil droit, on remarque une crou-telle noirâtre de la grosseur d'une pièce d'un franc; au pourtour, la peau est violacée et un peu douloureuse à la pression. Le centre est sec et non douloureux. Pas de lymphangite périphérique. On note encore sur les pour-tours de la crou-telle du côté de son bord externe une peti-te vésicule qui s'est ouverte dernièrement. La jambe pré-sente des cicatrices pigmentaires assez étendues.

L'indice oscillométrique est de 9 au-dessous du genou et de 2 au niveau de la cheville.

L'examen du sang : urée, 0,75; glycémie, 3 gr. 49.

L'examen des urines : on note la présence de l'albu-mine et du sucre.

Le malade est mis au régime et reçoit un cc. d'insuline en deux fois, matin et soir.

17 mai : état général bon. La glycosurie a disparue.

21 mai : la petite vésicule qui s'était formée à la partie supérieure interne de la lésion est en voie de dessicca-tion.

17 juin : apparition des vésicules au niveau de tous les orteils. Grandes vésicules couvrant la face dorsale des 4 premiers orteils remplies d'une sérosité jaunâtre.

On augmente les doses d'insuline à 2 cc. par jour ad-ministrées en 2 fois.

28 juin : la glycosurie réapparaît depuis quelques jours.

Les vésicules traitées par le bleu de méthylène ne ré-gressent pas. Le malade reçoit 3 cc. d'insuline par jour, en deux fois.

3 juillet : les lésions constatées au niveau de la face dorsale du pied sèchent. On augmente la dose d'insuline à 3 1/2 cc. par jour, mais la glycosurie persiste.

En outre on note la présence d'albumine dans les urines.

2 août : examen du sang : urée, 0 gr. 55; glycémie, 3 gr. 06.

30 août : la couche cornée recouvrant le mal perforant est tombée. Cicatrisation complète.

26 septembre : le malade quitte l'hôpital ayant une glycémie de 2 gr. 77 et une glycosurie de 5 gr. 20.

Le malade rentre de nouveau dans le service, le 13 novembre 1933 pour un sphacèle localisé à la base du gros orteil. On trouve, à cet endroit, une plaque de sphacèle localisé, suppurant au centre, entourée d'un placard lymphangitique qui remonte sur la face interne de la jambe.

Signes généraux : amaigrissement considérable depuis ce dernier temps. Fièvre à 39° depuis qu'il est à l'hôpital, pouls à 100.

Examen des urines : présence d'albumine; pas de sucre ni corps cétoniques.

Le 16 novembre, la fièvre remonte à 39°5 et se maintient à ce niveau pendant 4 jours. Etat général grave.

Le 20 novembre, on fait passer le malade en chirurgie où l'amputation est pratiquée à la partie moyenne de la cuisse.

EXAMEN MICROSCOPIQUE : Artère tibiale postérieure.

La lumière vasculaire est occupée par un bourgeon de thrombose infiltré de globules rouges.

Dans la média, de nombreuses plaques calcaires.

Dans l'adventice, des lésions inflammatoires.

Résumé des constatations faites aux examens microscopiques

Sur les sept malades atteints de gangrène des membres inférieurs, tous diabétiques reconnus dont l'âge du diabète variait entre 6 et 21 ans et l'âge de la vie entre 49 et 66 ans, les constatations faites par nous en ce qui concerne les lésions artérielles étaient les suivantes : Trois de ces malades (obs. V, VI et VII) présentaient des oblitérations complètes des tibiales postérieures produites par des lésions thrombosantes

pures ou associées à des proliférations intenses de l'endartère ; les quatre autres malades ont eu les artères tibiales postérieures plus ou moins oblitérées, mais perméables.

En ce qui concerne les lésions thrombosantes, nous les avons rencontré chez quatre malades. Des lésions de thrombose pure chez un malade (obs. VII). Des lésions de thrombose associées à de l'endartérite proliférante qui siégeait sur d'autres segments chez trois malades (obs. IV, V, VI).

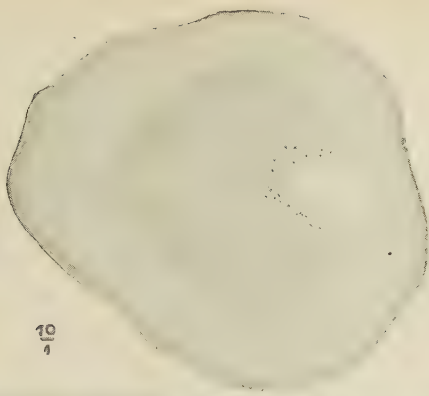
En ce qui concerne la présence des nodules dits inflammatoires constitués par des amas de cellules rondes, nous les avons remarquées aussi bien dans la média (obs. III, IV, I), que dans l'intima (obs. IV), que dans l'adventice (obs. VII). Mais c'est surtout dans la média où ils étaient le plus fréquents. Ces nodules manquaient chez trois malades.

En ce qui concerne les dépôts cholestériniques de l'intima, nous ne les avons jamais rencontrés en grande abondance dans les artères tibiales postérieures examinées. Nous les avons rencontré chez la plupart de nos malades (obs. I, II, III, IV, V, VI), mais en quantité très petite. Ces dépôts manquaient chez un malade qui, pour toute lésion, avait une thrombose oblitérante.

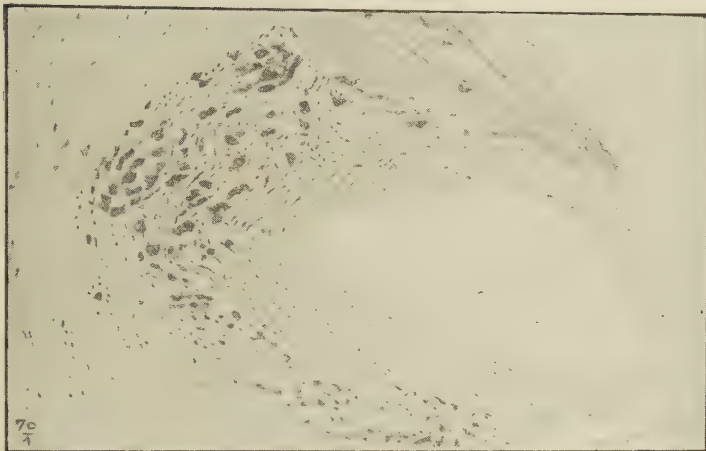
Une fois seulement, nous avons trouvé la lumière vasculaire bourrée et presque oblitérée par la cholestérine, mais c'était une petite branche musculaire de la tibiale postérieure.

En ce qui concerne la calcification de la média, tous les malades en étaient porteurs. L'intensité des dépôts calcaires variait des petites plaques aux vastes plaques qui occupaient la plus ou moins grande circonférence de la média. Une fois, nous avons rencontré une zone en voie d'ossification.

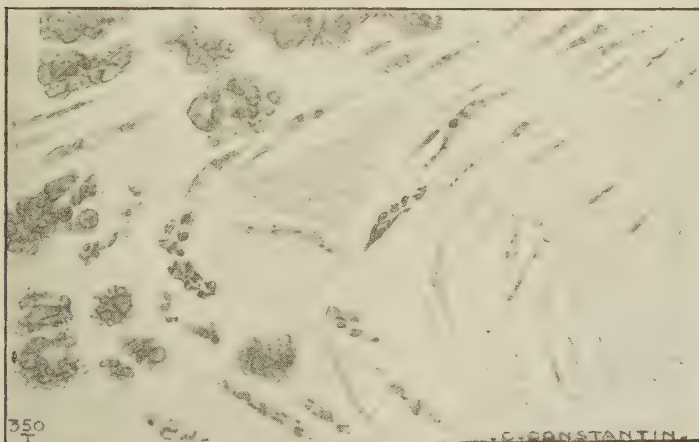
En ce qui concerne la présence de néo-capillaires,



10
1



70
1



350
1

C. CONSTANTIN

ARTÉRITE DIABÉTIQUE (*Sulfate de bleu de Nil*). — Le faible grossissement montre la répartition inégale des corps gras dans l'endartère prolifère. Le grossissement moyen permet de se rendre compte des différents aspects morphologiques des graisses neutres déposées sous forme de mottes irrégulières et des acides gras libres formant de longs cristaux effilés. Le fort grossissement précise cette différence morphologique. (RATHERY, *Leçons cliniques*.)

nous les avons remarqués deux fois dans l'intima (obs. IV, I), une fois dans la média (obs. IV) et une fois dans l'adventice (obs. I).

Chez tous les malades, les lésions qui prédominaient dans l'intima étaient la prolifération néo-conjonctive et d'abondants dépôts de corps gras neutres et d'acides gras libres saturés. Les lésions qui prédominaient dans la média étaient la calcification plus ou moins intense de cette tunique ; néanmoins cette tunique présentait chez certains malades aussi des infiltrations graisseuses plus ou moins abondantes.

Dans l'intima, nous avons remarqué deux choses : d'une part une réaction cellulaire, d'autre part une réaction de la substance fondamentale.

Réaction cellulaire. — Ce n'est pas une réaction à titre vraiment inflammatoire. C'est plutôt une réaction qui s'est produite par la présence des corps étrangers dont la plupart sont représentés ici par des corps gras. Nous avons distingué dans la réaction cellulaire deux types de cellules :

a) Le premier type est représenté par des cellules à type phagocytaire qui n'ont pas encore revêtues l'aspect de cellules lipophages. Il s'agit là de polyblastés jeunes.

b) Les cellules de deuxième type ont l'air d'être de simples fibroblastes avec infiltrations passives des corps gras qui résulteraient vraisemblablement d'un renversement des phases dispersantes et dispersées, comme c'est le cas général des tissus graisseux (fait bien étudié au point de vue histo-physiologique, par M. POLICARD et son Ecole). Car c'est bien à ce phénomène qu'est dû ce bel aspect du réseau fibrocytaire formé par des fibroblastes anastomosés chargés de corps gras. Nous soulignons l'absence de polynucléaires et de réactions inflammatoires aiguës.

RÉACTION DE LA SUBSTANCE FONDAMENTALE CONJONCTIVE

Ici plusieurs constatations particulières à faire. Il existe entre les mailles du collagène, un tissu œdémateux plus ou moins homogène, lardacé, diffusément coloré par les différents colorants des corps gras. Il semble d'après la coloration par le sulfate bleu de Nil qu'il s'agit surtout de glycérides. En plus de cela, on peut trouver des plaques de corps gras, s'accumulant pour leur propre compte sans être en combinaison avec la substance fondamentale conjonctive et se présentant sous forme des enclaves, les unes intra-cellulaires, les autres situées dans la substance fondamentale.

Parmi ces corps gras, le cholestérol et ses éthers ont pu être identifiés par nous dans la grande majorité des coupes. Quelques-uns présentaient des surcharges cholestériniques nettes, du reste celles-ci sont particulièrement nettes dans les artérioles de petit calibre (la branche musculaire de la tibiale postérieure, obs. II).

Mais d'une façon générale, les corps gras donnant les sphéro-cristaux semblent être peu abondants. La majorité des graisses est constituée par des corps gras colorables par le sulfate de bleu de Nil, soit en rose, soit en bleu. La réaction complémentaire que nous avons pu effectuer sur certaines coupes, montre qu'il s'agit soit de glycérides (coloration rose), soit des acides gras libres (coloration bleue), soit peut-être aussi des graisses phosphorées ou des complexes glyco-lipidiques.

Nous n'avons pas la prétention malgré les réactions histo-chimiques convergentes effectuées de faire une identification chimique certaine des corps gras infiltrant les parois artérielles. Toutefois les dosages chimiques que M. de TRAVERS a bien voulu pratiquer dans un de nos cas, permet de conclure à la teneur élevée en acides gras libres des artères examinées.

N° 1. — SOUDAN IIIH-ÉMATÉINE. — Objectif 3 oc. 8 comp.

Endartérite proliférante en évolution (tibiale postérieure)

Remarquer, plaquée contre la limitante élastique interne, une vaste surface irrégulière, déjà assez pauvre en élément cellulaire irrégulièrement infiltré des graisses. Immédiatement en dedans, plus près de l'orifice encore perméable du vaisseau, un banc de fibroblastes jeunes anastomosés formant un réseau fibrocytaire, bien visible au fort grossissement sur la figure 3.

N° 2. — SULFATE DE BLEU DE NIL (tibiale postérieure)
Objectif 7 oc. 8 comp.

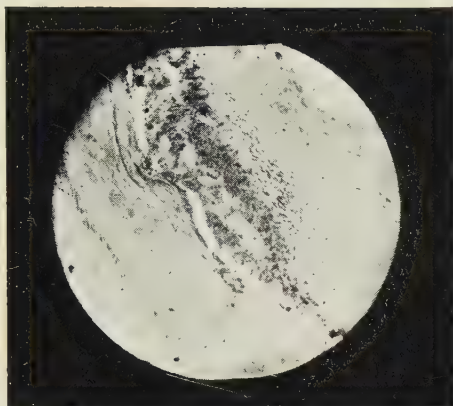
Oblitération artérielle complète (petite branche musculaire de la tibiale postérieure). La lumière est entièrement comblée par les tissus néoformés très fortement infiltrés de graisses.

Remarquer l'aspect chagriné de l'endartère dû à la distribution irrégulière des différents corps gras, en particulier aux très nombreux sphéro-cristaux des éthers de cholestérol, décelés par la lumière polarisée.

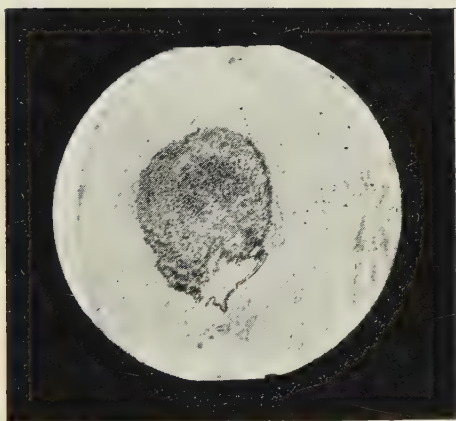
N° 3. — SOUDAN III-HÉMATÉINE. — Objectif 7 oc. 8 comp.

Réseau fibrocytaire. Remarquer les anastomoses protoplasmiques. Le protoplasma présente une inversion des phases : la phase dispersante est constituée par des corps gras soudanophiles, prenant une coloration bleu marine avec le sulfate de bleu de Nil.

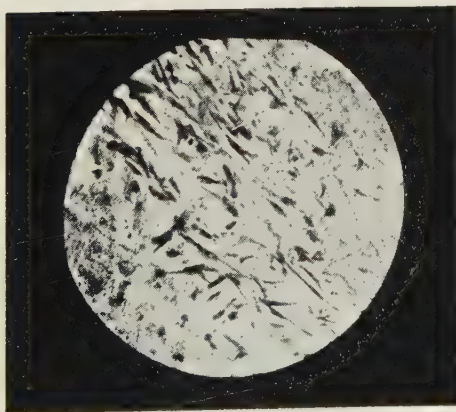
N° 1



N° 2



N° 3



L'exploration de l'intima par la micro-incinération a montré la présence des cendres crayeuses abondantes, non cristallines, ce qui montre que la substance minérale existant dans cette partie de l'artère s'y trouvait sous forme de complexes protidolipidiques dont la destruction par la chaleur laisse un squelette minéral où la répartition des matières inorganiques est extrêmement diffuse.

La média explorée par la micro-incinération nous a donnée des précipitations calcaires, déjà parfaitement identifiables sur les coupes ordinaires et dont l'ensemble laisse des dépôts cristallins abondants souvent enroulés en spirales. Cet enroulement en spirales est dû probablement à la rétraction du tissu organique dans lequel ces dépôts sont chassés. Cette rétraction est particulièrement forte ici grâce à la présence d'une grande quantité de tissu élastique.

CHAPITRE V

Essais sur la nature et le mécanisme intime des lésions aboutissant aux altérations des tuniques vasculaires chez les diabétiques.

Le sang du diabétique par sa surcharge en sucre ou par la présence d'autres substances toxiques irrite chroniquement l'endartère. Cette irritation chronique détermine des réactions de défense de la part de l'endartère qui peuvent prendre deux aspects : réaction à type inflammatoire ou réaction à type dégénératif. Ces deux réactions peuvent coexister. Nous sommes enclin, étant donné la plus grande fréquence des réactions à titre dégénératif, aussi bien dans l'intima que dans le média, à considérer ces phénomènes comme prépondérants.

Etant donné la faible toxicité des substances irritantes, l'endothélium ne subit pas d'altération. C'est la couche sous-endothéliale de l'intima qui réagit la première.

A ce premier stade inflammatoire ou dégénératif, succède l'infiltration cholestérinique de l'endartère. Cette infiltration cholestérinique ne semble pas en rapport direct avec l'hypercholestérolémie ou la conséquence de celle-ci. Car cette infiltration peut se produire aussi avec un taux normal de la cholestérine du

sang. Il semble que les foyers inflammatoires chroniques ou dégénératifs sont particulièrement doués de cette force attractive vis-à-vis de la cholestérine et d'autres corps gras, si on ne veut pas admettre qu'ils se forment sur place, par nécrobiose.

Cette infiltration cholestérinique jouerait maintenant un double rôle dans l'évolution ultérieure des lésions vasculaires. Il est un fait bien connu et admis que les différents corps gras sont, à l'état normal, peu miscibles à l'eau et aux liquides tissulaires. Or la cholestérine favorise la miscibilité des graisses aux substances aqueuses et aux colloïdes hydrophiles. Elle favorise le passage de la phase dispersante à la phase dispersée, chose d'ailleurs bien étudiée dans les travaux classiques (HEMBURGER et MEYER et dernièrement par POLICARD et TRICHKOVITCH). M. POLICARD a démontré que la cholestérine augmente de pouvoir d'absorption des graisses par les tissus en augmentant dans la phase dispersante le coefficient lipocytyque.

En second lieu, le deuxième rôle de la cholestérine dans les altérations des parois vasculaires nous semble être dû à son pouvoir fixateur vis-à-vis du calcium (commun à tous les corps riches en stérols, par leur grande teneur en vitamines D) d'où calcification intense de la média.

Une fois les corps à fonction acide entrés dans la paroi, celle-ci réagit par un œdème local. Cet œdème local de l'intima et de la média, nous l'avons observé dans nos coupes. Il était aussi signalé par d'autres auteurs (BOUYSSSET, RAVAUULT, LABBÉ, LETULLE). C'est M. FISCHER qui a bien démontré que l'élévation de l'acidité ionique peut augmenter l'hydrophilie des colloïdes tissulaires. D'après lui, même les colloïdes hydrophobes, si l'acidité ionique augmente, peuvent devenir hydrophiles. Il nous semble donc possible d'admettre que ces corps gras à fonction acide, une fois

entrés dans la paroi, en augmentent l'acidité ionique déterminant cet œdème lardacé de la paroi endartérielle.

Nous pouvons même envisager maintenant par quel mécanisme ce tissu simplement œdémateux d'abord, devient un tissu organique de nouvelle formation qui finit par oblitérer plus ou moins complètement la lumière vasculaire. Là nous soulignerons toute l'importance des travaux de NAGEOTTE concernant les solutions colloïdales : NAGEOTTE a démontré que certaines solutions colloïdales, par le fait de polarisation moléculaire, peuvent se transformer en substances fibrillaires, puis collagènes. Cette polarisation moléculaire aurait donc pour effet la précipitation de la solution colloïdale dont les micelles colloïdes se trouvent en suspension et en équilibre instable. Les précipités prennent d'abord l'aspect fibrillaire puis collagène. Nous voyons donc que cette précipitation de la solution colloïdale est régie par les lois de la chimie physique.

Nous pouvons donc maintenant préciser la nature et le mécanisme de cette dystrophie dont le siège est l'intima et la média. A son origine se trouve l'œdème dû à une acidose locale provoquée par la présence des acides gras. Le liquide de cet œdème n'est autre chose qu'une solution acide du collagène en équilibre osmotique instable. L'équilibre osmotique est assuré par les ions calciques bivalents. Une fois le calcium fixé en raison des précipitations des sels calciques ou en raison des formations d'un nouveau complexe métallo-protido-lipidique, sa place est immédiatement prise par des ions monovalents sodiques. L'équilibre osmotique est rompu — l'œdème se prend en gelée — et une précipitation fibrillaire se produit.

En ce qui concerne la précipitation calcique, il nous semble que trois facteurs peuvent être aptes à intervenir ici.

En premier lieu, la cholestérine comme substance riche en stérol.

En deuxième lieu, le phosphore et ses composés. Les deux corps se trouvent en plus ou moins grande abondance dans l'intima.

Comme troisième facteur possible, nous envisagerons l'aldéhyde dont la présence dans les parois artérielles était signalée par Jean VERNE et ses élèves. On sait que les aldéhydes sont les premiers chaînons dans la formation des acides gras. On peut donc envisager l'origine des savons calcaires dans la média de la façon suivante : dégénérescence des fibres collagènes, production des acides gras, transformation des acides gras en savons calcaires en présence du calcium. Cette hypothèse semble d'autant plus plausible, que nous avons pu confirmer l'existence des phénomènes dégénératifs intenses rencontrés dans la média par certains auteurs (MECKENBERG et BOUYSSSET) et l'altération fréquente d'éléments élastiques de l'artère qui serait très riche en aldéhyde.

En résumé, il nous semble que plusieurs facteurs sont responsables des altérations vasculaires chez les diabétiques.

En premier lieu le sang du diabétique par la présence du sucre ou de certaines substances toxiques.

D'autre part, d'acidose locale de la paroi et dans la production de l'œdème gélatiniforme.

Le rôle des dépôts cholestériniques de l'intima dans la calcification de la média et l'infiltration de la couche sous-endothéliale par les corps gras.

Le tout régit par les viciations profondes des métabolismes des hydrates de carbone, des graisses et des albumines, avec rupture de l'équilibre minéral de l'organisme, où le rôle de perturbation fonctionnelle simple ou d'altération anatomique vraie de certaines glandes endocrines comme le pancréas, le foie, les surrénales et les parathyroïdes semble être prépondérantes.

CHAPITRE VI

Conduite à tenir dans le traitement prophylactique des artérites chez les diabétiques

La thérapeutique générale du diabète est une thérapeutique qui vise à équilibrer le régime en permettant au sujet d'utiliser le maximum d'hydrates de carbone qu'il est encore capable d'assimiler.

Nous n'avons pas la prétention de faire la critique de différents régimes gras qu'on a préconisé à l'étranger avec plus ou moins de succès dans la diatétiq ue du diabète. Nous voulons nous tenir au régime de BOUCHARDAT dont l'efficacité et l'ordonnance logique sont à l'heure actuelle hors de contestation. Mais le régime de BOUCHARDAT, comme tout régime de diabétique, est perfectible (BOUCHARDAT lui-même a toujours prétendu que son régime ne peut s'appliquer qu'individuellement au diabétique donné). C'est ici peut-être qu'il serait nécessaire de pouvoir définir dans chaque cas particulier la faculté du malade d'assimiler certains corps gras, plus spécialement en ce qui concerne leur teneur en acides gras libres saturés. Certains auteurs ont voulu faire une classification, toute artificielle d'ailleurs du diabète, en prétendant que ce sont les matières azotées qui devraient servir de base à l'établissement de différentes formes cliniques de cette maladie.

Depuis longtemps, notre maître, M. RATHERY avait montré combien cette classification était schématique et théorique.

Mais si la distinction fondamentale en diabète simple et diabète consomptif basée sur l'assimilation par l'individu, des hydrates de carbone, qui permet d'apprécier directement l'étendue du trouble de la nutrition (caractéristique même du diabète) doit rester intangible, il ne reste pas moins vrai qu'à longue échéance, un diabétique simple peut présenter des complications redoutables, si son régime comporte une quantité de corps gras dont il est incapable de faire l'assimilation intégrale. C'est ici que la complication du diabète peut présenter pour son propre compte un danger immédiat pour le malade. On peut alors envisager *comme indication accessoire l'insulino-thérapie dans le diabète simple* avec certains phénomènes vasculaires précurseurs de l'endartérite. Nous croyons que l'étude systématique et fréquente de l'état physiologique des parois artérielles plus particulièrement aux membres inférieurs chez les diabétiques dont la maladie a déjà une certaine durée (5 à 6 ans) doit entrer dans la pratique courante. Il serait peut-être opportun de temps à autre de soumettre ces malades à une cure prophylactique avec restriction des graisses. D'ailleurs depuis longtemps notre maître, M. RATHERY, a montré tout le bénéfice qu'en tirent les malades en état d'acidose passagère. Mais si l'acidose caractérisée par la présence des corps cétoniques dans les urines est facile à diagnostiquer au lit du malade, l'acidose locale de la paroi artérielle ne peut être que soupçonnée. C'est pour cela que pour un pareil soupçon, il nous semble légitime d'instituer une cure prophylactique intermittente qui, par une élévation temporaire et artificiellement provoquée du coefficient d'utilisation des hydrates de carbone permettrait au malade de venir à bout des déchets graisseux dangereux pour la conservation d'une structure anatomique normale de ses vaisseaux.

CONCLUSIONS

Chez les diabétiques atteints d'artérite et de gangrène des membres inférieurs :

I. — La fréquence des cholestérinémies élevées ne semble pas dépasser 40 % des cas.

II. — Les dépôts cholestériniques de l'endartère sont le plus souvent peu abondants, mais presque constants.

III. — Cette tunique est surtout infiltrée par des acides gras libres saturés des corps gras neutres et peut-être aussi par des phospho et glyco-lipines.

IV. — La média présente toujours une calcification plus ou moins intense.

V. — Les lésions endartérielles qu'on peut rencontrer sont de deux types :

Premier type : Prolifération fibrillaire et néoconjonctive de l'endartère avec dépôt des corps gras et sténose artérielle plus ou moins prononcée.

Deuxième type : Endartérite thrombosante avec oblitération presque complète de la lumière vasculaire par le thrombus en voie d'organisation.

VI. — Le traitement prophylactique de l'artérite semble devoir comporter un régime approprié pauvre en acides gras saturés associé à des cures insuliniques périodiques : tout diabétique, même simple, étant exposé après une durée plus ou moins longue de sa maladie à une gangrène par artérite.

Vu :

LE DOYEN,
ROUSSY.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
RATHERY.

Vu et permis d'imprimer

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD. — Les gangrènes diabétiques (*Journal des Praticiens*, août 1924).
- ANDRÉ Thomas. — Troubles sympathiques et diabète. (*Paris Médical*, 6 août 1928).
- AUCHE. — Des altérations des nerfs périphériques chez les diabétiques. (*Archives de Médecine expérimentale*, 1830).
- BABINSKI et HEITZ. — Oblitérations artérielles et troubles vaso-moteurs d'origine réflexe ou centrale, leur diagnostic différent par l'oscillométrie et l'épreuve du bain chaud. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 14 avril 1916).
- BARBE. — A propos de trois cas de diabète; troubles circulatoires. (*Arch. de Méd. et de Climat. de Nice*, novembre 1925).
- BARD. — Oscillométrie : pression artéritique (*Presse Méd.*, 22 juillet 1923).
- BASTAI et DEGLOTTI. — Effetti immediati della paratiroidectomia parciella nella endoarterite obliterante giovanile e nell' endoarterite diabetica. (*Bollet. e Memor. della Soc. Piemont di chirug.* Vol. III, n° 7, avril 1933, p. 404-420).
- BEGLIN. — Considération sur l'étude de la gangrène diabétique. (Thèse, Paris, déc. 1913).
- BESANÇON J. — Recherches physiologiques sur l'acétylcholine (Thèse de sciences, 1929, Paris).
- BITH. — La gangrène des membres par artérite chez les diabétiques. (*Vie Médicale*, 1934).
- BONNET. — Oblitération de l'aorte chez un diabétique..

- FRANCESCHELLI. — Sull rapporto per la presenza die glucoiaio nelloorganismo e la virulencia dei communi pyogeni. (*Reforma medica Napoli*, 1922).
- GIROU. — Etiologie et pathologie des gangrènes diabétiques. (Thèse, Paris, 1881).
- GRAWITZ et DE BARY. — *Virchow Arch.*, 1887.
- GRIESINGER. — *Arch. de Wunderlich*, 1859.
- HARTMANN. — La gangrène diabétique envahissante et son traitement. (*Journ. des Praticiens*, 1916).
- HARVIER et LEMAIRE. — Exploration lipiodolée dans les artérites. (*Soc. Méd. Hôp. de Paris*, avril 1927).
- HEITZ. — Fréquence des troubles de la perméabilité artérielle aux membres inférieurs chez les diabétiques. (*Soc. Méd. Hôp.*, 13 mai 1925).
- De la cholestérinémie chez les sujets porteurs d'artérites oblitérantes. (*Soc. Biol.* novemb. 1922).
 - Les artérites diabétiques des membres. (*Progrès Médical*, 1926, p. 239).
 - Diagnostic et traitement des artérites diabétiques. (*Gaz. Méd. de France*, 15 août 1928).
 - Epreuve du bain chaud dans le diagnostic des troubles vaso-moteurs d'origine réflexe ou centrale et des troubles par sténose artérielle. (*Soc. Méd. Hôp.*, 14 avril 1916).
 - L'oscillométrie dans le diagnostic de la claudication intermittente. (*Paris Médical*, 1913).
 - Quelques remarques sur la surrenalectomie. (*Paris Médical*, 12 mars 1927).
- HEITZ et DREYFUS. — Prophylaxie des gangrènes diabétiques. (*Pratique médicale française*, avril 1928, n° 4).
- HILDEBRAND. — Sur la gangrène diabétique des extrémités. (*Zeitschr. f. Chir.*, 1904).
- JACCOUD. — *Dictionnaire de Médecine et de chirurgie pratique*.
- JOSLIN, ELLIOT. — Artério-sclérose et diabète. *Ann. of Clin. med.*, juin 1927.
- KARLINSKI. — *Centralblatt f. Bak.*, 1888.
- KÖNIG. — *Berliner Klin. Woch.*, 1896.

- KRAMER D.-V. — Diabetic gangrene. Incidence and pathogenesis. Analysis of 58 cases among 1.008 diabetics. (*Th. Ann. Journ. of the M. sc.*, avril 1932).
- LABBÉ M. — Les gangrènes diabétiques. (*La Presse médicale*, janvier 1931).
- Traitement de l'artérite sténosante douloureuse chez les diabétiques. (*Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 23 décembre 1927).
- Maladies de la nutrition. (*Collect. des précis médicaux*, Masson, 1934).
- LABBÉ M. et HEITZ. — De la calcification des artères chez les diabétiques. (*Gaz. de France*, 15 oct. 1929).
- De la valeur des indications fournies par l'oscillométrie pour le diagnostic des artérites sténosantes. (*Paris Méd.*, 22 mai 1926).
- La cholestérinémie des diabétiques. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 7 novembre 1924).
- LABBÉ M., HEITZ, NEPVEUX et SALOMON. — Du taux de la calcémie chez les porteurs d'artérites oblitérantes. (*C. R. Soc. de Biol.*, 10 mai 1930).
- LABBÉ et LENFANTIN. — Des lésions artérielles des diabétiques décelées par la radiographie. (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 4 avril 1924).
- LABBÉ, LETULLE, HEITZ. — Les artérites diabétiques. (*Arch. Méd. du cœur*, Paris 1925).
- LABBÉ, NEPVEUX, HEITZ. — Dosage de la cholestérine dans les parois artérielles. (*Soc. de Biol.*, 5 mai 1923).
- Dosage du calcium, du magnésium et de la cholestérine dans les artères des diabétiques athéromateux. (*Soc. de Biol.*, janv. 1925).
- LABBÉ et TAMALET. — Action de l'insuline sur l'hypercholestérinémie diabétique. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 7 novembre 1924).
- LANDOUZY. — *Soc. de Chirurgie*, 1862.
- LANGERON L. — Les oblitérations artérielles des membres. (Paris, Doin édit., 1930).
- LANGERON et DESPLATS. — La radiothérapie dans le traitement des artérites diabétiques et son action sur le diabète lui-même. (*Nutrition*, t. IV, n° 3, 1934).

- LECÈNE et LERICHE. — Thérapeutique chirurgicale, Paris 1926).
- LECORCHE. — Traité du diabète.
- LEFÈVRE. — Contribution à l'étude de l'artérite oblitérante des membres : étude de quelques formes atypiques. (Thèse de Paris, 1923).
- LEGENDRE. — Thèse de Paris, 1895.
- LEMAIRE A. — Etude chimique, biologique et pathogénique des dépôts cholestérinique. (Thèse de Paris, 1928).
- LEMAIRE et GÉRARD. — La cholestérine dans les artères tibiales d'un diabétique. (*Soc. Méd. Hôp.*, 17 juillet 1914).
- LENFANTIN. — Contribution à l'étude des artérites diabétiques. Ses signes radiographiques. (Thèse Paris, 1924).
- LERICHE et ROBINEAU. — *Rapport au Congrès français de Chirurgie*, Paris 1927. La sympathectomie péri-artérielle.
- LERICHE. — Artérite oblitérante des membres. (*Soc. Chir. Lyon*, 23 octobre 1934).
- LETULLE, LABBÉ, HEITZ et NEPVEUX. — Les artérites diabétiques. (*Bull. de l'Acad. Méd.*, 29 mars 1927).
- Les artérites diabétiques. (*Arch. Mal. du cœur*, mai 1925).
- Les lésions initiales de l'artérite diabétique. (*Ann. anat. pathol.*, t. IV, n° 1, janvier 1927).
- A propos des artérites diabétiques. Les néo-vaisseaux du champ endartéritique. (*Arch. Mal. Cœur*, juillet 1929).
- LIAN, PEUCH et VIAN. — De l'étiologie des artérites oblitérantes se traduisant par la claudication intermittente des membres inférieurs. (*Soc. Méd. Hôp.*, 27 mars 1927).
- LISON L. — Etude sur l'histo-chimie des corps gras. (*Bul. d'Histologie appliqué à la pathol. et à la physiol.* Tome X, 1933, p. 238-277, 292-305.

- LUTEMBACHER. — Coronarite et artérite du pancréas. Trouble de conduction et diabète. (*Arch. Mal. Cœur*, août 1926).
- LYOT. — Art Gangrène in *Traité* LE DENTU et DELBET.
- MARCHAL (de Calvi). — Recherches sur les accidents diabétiques, Paris 1864.
- Remarques historiques sur la gangrène diabétique. (*Union médicale*, 1861).
- DARINESCO et BERNECHET. — Recherche des capillaroscopie et des troubles vasculaires. (*Presse Médicale*, 17 mars 1930).
- MARSH. — Complications of diabetes mellitus. (*J. Mich. M. Soc.*, 1922).
- MAYOR. — Xanthoma diabeticorum John HOPKINS *Hops. Bull.*, janvier 1924).
- MELCHIOR. — Les petits signes de l'artérite oblitérante traumatique des membres. (*Medic. Klinik*, 24 nov. 1925).
- MILOVANOVITCH. — Contribution à l'étude clinique et thérapeutique médico-chirurgicale des gangrènes diabétiques des membres inférieurs. (Thèse de Paris, 1932).
- MONCKEBERG. — Calcification des artères. (*Munch. méd. Woch.*, mars 1910).
- Calcification de la média et artériosclérose. (*Virchow. Arch.*, 1914).
- MOREAU. L. — Calcification vasculaire. (*Bull. et Mém. de la Soc. de Méd. de Paris*, 11 janvier 1921).
- MUSSET. — *Union Méd.*, 1856-57-59-61-63.
- NICOLAS. — Influence du glucose sur le pouvoir pyogène et la virulence générale du staphylococcus pyogène aureus. (*Arch. Méd. Exp.*, 1896).
- NAGEOTTE et L. GUYON (Paris). — Les propriétés physico-chimiques du collagène et leurs conséquences morphologiques. (*Bull. de l'Associat. des anatomistes*, n° 35, 29^e réunion, Bruxelles, 25-28 mars 1934).
- PARNASS et WAGNER. — *Biochemische Zeitschrift*, t. CXXVII, 1922).

- PESCI E. — Endoarterite diabetica e paratiroidi. (*Boll. e Memor. della Soc. Piemont di chirurg.*, vol. III, n° 10, 1933, p. 524 à 535).
- POLICARD et TRITCHKOWITCH. — Sur la coloration vitale des graisses. (*C. R. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Lyon*, 1921).
- PORGES. — Behandlung der Zuckerkrankheiten mit Fet-tarmikost.
- POTAIN. — *Bulletin de la Soc. Anatomique*, 1863.
- RATHERY F. — Un cas de gangrène diabétique clinique, 1911.
- Article diabète : *Manuel* de DEBOVE et ACHARD et dans le *Traité de Path. méd. et de Thérapeutique appliquée* de SERGENT.
 - Le diabète sucré, Paris, Flammarion, 1922.
 - Régime de Bouchardat et les graisses. (*Progrès Méd.*, 19 juillet 1930).
- RATHERY. — Le traitement du diabète sucré. Paris, 1931.
- Le diabète sucré. *Leçons cliniques*, 1931-33. Bail-lière, édit. 1934.
- RATHERY et RUDOLF. — Le rôle de l'artérite dans la gan-grène diabétique des membres inférieurs. *Nutri-tion* 2 : 269 à 279, 1932).
- RATHERY F. et DOUBROW S. — Contribution à l'étude his-tochimique des artérites diabétiques. (*C. Rendu de la Soc. de Biol.*, T. CXIII, n° 17, 1933).
- RATHERY F., DOUBROW S., DEROT et TERRENOIRE. — Etu-de histochimique d'un cas d'artérite sténosante chez un diabétique. *Ann. d'Anat. Pathol.*, 10 : 421-424, avril 1933.
- RAVAULT P.-P. — Formes anatomiques et cliniques des oblitérations artérielles des membres. Thèse de Lyon 1925.
- La gangrène diabétique des membres. *Journ. Méd. Lyon*. Avril 1926.
 - Traitement des artérites oblitérantes des mem-bres. *Journ. Méd. de Lyon*. Avril 1927.
 - Hyperpulsabilité paradoxale. *Bull. Méd.* 18 no-vembre 1925.

RAVAULT V.-P. et BOUYSET. — Modifications apportées par l'injection intraveineuse d'adrénaline à la circulation nourricière des parois artérielles du lapin. *Soc. de Biol.* 9 juillet 1928.

— Les données de l'oscillométrie dans les gangrènes diabétiques des membres. *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon.* Février 1929.

RECLUS. — Article diabète in *Dictionnaire de Méd. et Chir. pratique.*

SCHMIDT. — *Soc. Méd. de Leipzig.* Novembre 1878.

SERGE, RICCARDO et KELLNER (Vienne). — De l'infiltration dite œdémateuse des parois artérielles. *Centralbl. f. pathol. u. Anat.* 1921-1922.

SHAPARDSON H. S. — Artériosclérosis in Young diabetic patient. *Arch. of. inter. Méd. Americ. Méd. Assoc.*

TASOF (Mlle). — Etude sur la gangrène diabétique par l'artérite et son traitement. Thèse de Paris 1924.

TRITCHKOWITCH. — Contribution histô-physiologique à l'étude du fonctionnement du tissu adipeux. Thèse de Lyon. 1922.

VAQUEZ et YACOEL. — Artérite sténosante non diabétique. *P. Méd.* 18 mai 1927.

VAQUEZ, MAUCLAIR et GIROUX. — La disparition des oscillations est-elle toujours en rapport avec une oblitération artérielle. *S. M. Hôp.* 12 juin 1925.

VERNEUIL. — *Union Méd.* 1866, *Soc. Chir.* 1883. *Congrès du Havre* 1877.

WARNER. — A case of gangrene of the foot following diabete mellitus and arteriosclerosis. *Méd. b.* 1907.

— Note on the history of diabetic gangrene. *New-York Méd. Journ.* 1920, p. 72.

WHITACRE. — The pathology and treatment of diabetic gangrene of the lower extremity. *New-York Méd. Journ.* 1095, p. 153.

WOLF. — Ueber gangraen bei diabetes. *Vien Méd. Press.* 1901, p. 2209.

ZIMMERN et BRUNET. — Un nouveau cas de gangrène artéritique chez un diabétique traité par irradiation de la région surrénale. *Soc. de radiol. de France.* Janvier 1931.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	9
CHAPITRE PREMIER. — HISTORIQUE.	
Aperçu historique des études cliniques, anatomo- pathologiques et pathogéniques concernant les artérites chez les diabétiques atteints de gangrène des membres.....	11
CHAPITRE II. — Etiologie et pathogénie.....	27
CHAPITRE III. — RECHERCHES PERSONNELLES.	
Aperçu technique concernant l'étude histochi- mique des graisses.....	45
CHAPITRE IV. — Observations cliniques de 8 malades diabétiques atteints de gangrènes de membres inférieurs avec examen microscopique et his- tochimique des artères prélevées. Résumé des constatations faites aux examens microscopiques	49
CHAPITRE V. — Essais sur la nature et le mécanisme intime des lésions aboutissant aux altérations des tuniques vasculaires chez les diabétiques.	79
CHAPITRE VI. — Conduite à tenir dans le traitement prophylactique des artérites chez le diabé- tique	83
CONCLUSIONS	85
BIBLIOGRAPHIE	87

